

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,  
Fachbereich Klinische Medizin  
der medizinischen Fakultät  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. Vogt)  
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Solariumnutzung und Risiko für weißen Hautkrebs:  
Metaanalyse und evidenzbasierter systematischer Review**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Medizin der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2019

vorgelegt von  
Isabel Sophia Holzschuh  
Geboren am 09.10.1988 in Würzburg

Tag der Promotion:	14.01.2020
Dekan:	Prof. Dr. Michael D. Menger
Berichterstatter:	Prof. Dr. Jörg Reichrath Prof. Dr. Joachim Oertel

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>4</b>
1.1. Summary	4
1.2 Zusammenfassung	7
<b>2. Einleitung</b>	<b>10</b>
2.1 Aufbau und Funktion der Haut	10
2.2 Das Basalzellkarzinom	12
2.2.1 Definition und Epidemiologie	12
2.2.2 Klinisches Bild, Diagnostik und Histologie	13
2.2.3 Therapie	14
2.3 Das Plattenepithelkarzinom der Haut	15
2.3.1 Definition und Epidemiologie	15
2.3.2 Klinisches Bild, Diagnostik und Histologie	15
2.3.3 Therapie	16
2.4 UV-Strahlung	17
2.4.1 Allgemeines	17
2.4.2 Kanzerogene Wirkung	17
2.4.3 Solarien	18
2.5 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit	19
<b>3. Material und Methodik</b>	<b>20</b>
3.1 Systematischer Review und Metaanalyse	20
3.2 Methodisches Vorgehen	20
3.2.1 Formulierung der wissenschaftlichen Fragestellung	21
3.2.2 Literaturrecherche und relevante Kriterien	21
3.3. Analyse	23

	3
3.3.1 Datenextraktion	23
3.3.2 Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien	23
3.4 Statistik und Darstellung des Vorgehens	28
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>31</b>
4.1 Basisliteraturrecherche	31
4.1.1 Beschreibung der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien	32
4.1.1.1 Studien zum Basalzellkarzinom	32
4.1.1.2 Studien zum Plattenepithelkarzinom	35
4.1.2 Aus der Metaanalyse ausgeschlossene Studien	37
4.2 Studienmerkmale und Studienqualität	38
4.3 Metaanalyse der eingeschlossenen Studien zum Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom	45
4.3.1 Tabellarischer Überblick über die in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien	45
4.3.2 Auswertung	48
4.3.2.1. Risikoeinschätzung mit Rohdaten	51
4.3.2.2. Risikoeinschätzung mit adjustierten Daten	55
4.3.2.3. Subgruppenanalysen	58
4.3.2.4 <i>Funnel plot</i> Darstellung	73
<b>5. Diskussion</b>	<b>78</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>88</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>96</b>
<b>8. Lebenslauf</b>	<b>97</b>

# 1. Zusammenfassung

## 1.1 Summary

The question whether solarium use increases the risk of skin cancer is currently discussed controversially both by scientists and by the general public. UV-radiation is one of the most significant environmental risk factors for the incidence of skin cancer (photocarcinogenesis).

The aim of this study is to investigate the relationship between artificial UV-radiation (Solarium) and white skin cancer (basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma). We performed a meta-analysis and an evidence-based systematic review of published research. Taking into consideration the PRISMA criteria and *the Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions* a systematic search (01.11.2015 - 31.12.2016) was conducted using the platform **pub-med**. We found 1788 articles in all, eleven of which were classified as relevant (8 for the basal cell carcinoma and 7 for the squamous cell carcinoma) and were included in the meta-analysis. We defined our key parameter as **ever** versus **never**, i.e. had there *ever* been exposure or had there *never* been exposure to UV-radiation (solarium)? The quality of the studies was critically assessed on the basis of the *Modified Newcastle Ottawa Assessment Scale* (MNOS), a tool for assessing the quality of non-randomized studies, including cohort-studies and case-control studies. For this a 'star system' has been developed in which the studies are judged. A whole of 9 stars can be reached. The distortion risk was considered to be low if 5 or more stars were obtained in the MNOS. The levels of evidence and grades of recommendation were classified using the *guidelines of the Oxford Centre of Evidence-Based Medicine* (see chap. 4.2).

For the meta-analysis, the crude odds ratio and their 95% confidence intervals were extracted from the 11 studies, or calculated on the basis of the tables. Furthermore, the adjusted odds ratio was compared with the crude odds ratio. To prove the stability of the total estimator, we conducted sensitivity analyses (North America / Europe/ before 2000 / after 2000 / solarium use at an early age).

For the association between the risk of basal cell carcinoma and the use of a solarium (*ever vs. never*) the meta-analysis showed a crude odds ratio of 1.04 (95%CI=0.71-1.52). For the association between the risk of squamous cell carcinoma and the use of a solarium (*ever vs. never*) a crude odds ratio of 1.50 (95%CI=1.21-1.86) was shown. These risk estimates showed a statistically significant, weak association between any exposure to artificial UV-radiation (solarium) and the risk of squamous cell carcinoma; in the case of basal cell carcinoma, the result was not statistically significant.

The results of the metaanalysis calculated with the adjusted odds ratio showed, for the association between the risk of basal cell carcinoma and the use of a solarium (*ever vs. never*) an odds ratio of 1.33 (95%CI=1.17-1.50) and for the association between squamous cell carcinoma and the use of solarium (*ever vs. never*), an odds ratio of 1.67 (95%CI=1.28-2.18). Regarding the association between artificial UV-radiation (solarium) and the incidence of white skin cancer, the results of the adjusted odds ratio are statistically significant.

In the case of the sensitivity analyses, a statistically significant result was shown, both for the crude (OR 1.34 (95%CI=1.10-1.63)) and the adjusted (OR 1.38 (95%CI=1.21-1.58)) data from the studies on basal cell carcinoma conducted in North America. The results for the studies taking place in Europe, on the other hand, the results both for the crude (OR 0.76 (95%CI=0.27-2.14)) and for the adjusted (OR 0.83 (95%CI=0.41-1.68)) data were not statistically significant. Also, no statistically significant results were shown by the studies conducted before (OR 1.17 (95%CI=0.78-1.77)) and after (OR 0.58 (95%CI=0.14-2.44)) the year 2000. However, a statistically significant result was found for first exposure to UV-radiation from a solarium (*ever vs. never*) at an early age and white skin cancer. The adjusted odds ratio was 1.61 (95%CI=1.23-2.09). In these explicit sensitivity analyses only basal cell carcinoma was considered. The database for squamous cell carcinoma was not large enough.

The quality of the studies (i.e the level of evidence and the grade of recommendation) included was additionally evaluated according to the *Modified Newcastle Ottawa Assessment Scale* (MNOS) and to the recommendation of the *Oxford Centre of Evidence-Based Medicine*.

As for the 8 studies regarding the basal cell carcinoma two studies reached 6 stars, five studies got 5 stars and one study got 4 of 9 possible stars. The seven studies concerning the squamous cell carcinoma one study got 7 stars, one got 6 stars, three studies got 5 stars and two study got 4 of 9 possible stars. As for the levels of evidence six of the included studies regarding the basal cell carcinoma got grade 3b, one of them got grade 4. As for the included studies regarding the squamous cell carcinoma, the following results were achieved: four of the studies reached grade 3b, two of them reached grade 4.

According to the recommendations of the *Oxford Centre of Evidence based Medicine* the result for the association between the use of a solarium (ever vs. never) and the risk of basal cell carcinoma as well as the risk of squamous cell carcinoma the level of evidence was 3b and the grade of recommendation was B.

In conclusion we were able to show an association between the use of a solarium (*ever vs. never*) and the risk of basal cell carcinoma as well as squamous cell carcinoma. In particular we found a link with the occurrence of basal cell carcinoma in the studies considering first exposure to UV-radiation in solariums at an early age. Because of the lack of interventional studies the current state of research does not prove causality. Furthermore, the validity of the results is restricted due to severe limitations including unobserved or unrecorded confounders – especially other artificial UV-radiation that was not systematically assessed.

It can thus be said that the results of this meta-analysis are compatible with the following scenario: users of a solarium are „sun worshippers“ and have therefore a higher risk of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma because of a high exposure to natural UV-radiation. Further studies are necessary to find an answer to the so far not yet clarified question whether there is a possible causal connection between the use of solarium and the risk of skin cancer.

## 1. 2 Zusammenfassung

Die gesundheitlichen Auswirkungen der Solariumnutzung werden zur Zeit sowohl unter Wissenschaftlern als auch in der Allgemeinbevölkerung kontrovers diskutiert. UV-Strahlung ist einer der bedeutendsten Umweltrisikofaktoren für die Entstehung von Hautkrebs (Photokarzinogenese).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen künstlicher UV-Strahlung (Solarium) und weißem Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) in einem systematischen Review und einer Metaanalyse zu untersuchen.

Unter Berücksichtigung der PRISMA-Kriterien und des *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* wurden in einer Literaturrecherche (01.11.2015 - 31.12.2016) in der bibliographischen Datenbank Pubmed 1788 Artikel identifiziert, von denen elf Studien (acht für das Basalzellkarzinom und sieben für das Plattenepithelkarzinom) als relevant eingestuft und in die Metaanalyse eingeschlossen wurden. Als Hauptparameter wurde *ever* vs. *never* („jemals oder nie“) definiert, d.h. kam es jemals (*ever*) zu der Nutzung eines künstlichen UV-Lichtes (Solarium) oder fand niemals (*never*) eine Solarium-Nutzung/Exposition statt? Die Qualität der Studien wurde anhand des *Modified Newcastle Ottawa Assessment Scale* (MNOS) eingestuft, einem Hilfsmittel, um die Qualität von Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien mit einem Sterne-Bewertungssystem zu beurteilen, bei dem maximal neun Sterne verteilt werden können. Erreichte eine Studie im MNOS fünf oder mehr Punkte/Sterne, war von einem geringen Verzerrungsrisiko auszugehen. Das Evidenzlevel und der resultierende Empfehlungsgrad wurden entsprechend den Empfehlungen des *Oxford Center of Evidence Based Medicine* eingestuft (vgl. Kap. 4.2).

Für die Metaanalyse wurden die nicht adjustierten Risikoschätzwerte (crude OR) und deren 95%iges Konfidenzintervall aus den elf Originalstudien (insgesamt 9207 Fälle) entnommen bzw. anhand der Tabellen berechnet. Zusätzlich wurden die adjustierten Risikoschätzwerte mit den nicht adjustierten Werten verglichen. Um die Stabilität des Gesamtschätzers zu prüfen, wurden Sensitivitätsanalysen (Nordamerika / Europa / vor dem Jahr 2000 / nach dem Jahr 2000 / Solariumnutzung in jungen Jahren) durchgeführt.



Unsere Metaanalyse der nicht adjustierten Risikoschätzwerte (vgl. Kap. 4.3) zeigte für die Assoziation von Solariumnutzung (*ever vs. never*) und Basalzellkarzinom-Risiko insgesamt einen Risikoschätzwert (OR) von 1,04 (95%KI=0,71-1,52) und für die Assoziation von Solariumnutzung (*ever vs. never*) und Plattenepithelkarzinom-Risiko eine OR von 1,50 (95%KI=1,21-1,86). Damit zeigte die Analyse eine statistisch signifikante, schwache Assoziation zwischen der Nutzung künstlicher UV-Strahlung (Solarium) und dem Plattenepithelkarzinom-Risiko; im Falle des Basalzellkarzinoms war das Ergebnis statistisch hingegen nicht signifikant.

Die Metaanalyse der adjustierten Risikoschätzwerte ergab für die Assoziation von Solariumnutzung (*ever vs. never*) und Basalzellkarzinom-Risiko eine OR von 1,33 (95% KI=1,17-1,50) und für die Assoziation von Solariumnutzung (*ever vs. never*) und Plattenepithelkarzinom-Risiko eine OR von 1,67 (95%KI=1,28 – 2,18). Damit zeigte sich bei der Metaanalyse der adjustierten Risikoschätzwerte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Nutzung künstlicher UV-Strahlung (Solarium) und dem Risiko für das Auftreten beider Karzinomtypen.

In den Subgruppen-Analysen fand sich für Studien, die in Nordamerika durchgeführt wurden, sowohl für adjustierte (OR 1,38 (95%KI=1,21-1,58)) als auch für nicht adjustierte Risikoschätzwerte (OR 1,34 (95%KI=1,10-1,63)) ein signifikantes Ergebnis für die Assoziation von Solariumnutzung (*ever vs. never*) und Basalzellkarzinom-Risiko. Für die in Europa durchgeführten Studien waren sowohl die resultierenden adjustierten (OR 0,83 (95%KI=0,41-1,68)) als auch die nicht adjustierten Risikoschätzwerte (OR 0,76 (95%KI=0,27-2,14)) nicht signifikant. Ebenfalls nicht signifikant waren die resultierenden Risikoschätzwerte für die Studien, die vor (OR 1,17 (95%KI=0,78- 1,77)) und nach dem Jahr 2000 (OR 0,58 (95%KI=0,14-2,44)) durchgeführt wurden. Ein signifikantes Ergebnis für die Assoziation von Solariumnutzung (*ever vs. never*) und Basalzellkarzinom-Risiko ergab sich hingegen für Studien, die die Solariumnutzung im jüngeren Alter betrachteten (OR für adjustierte Daten betrug 1,61 (95%KI=1,23- 2,09)). Für die Subgruppenanalysen wurde nur das Basalzellkarzinom betrachtet, da für das Plattenepithelkarzinom die Datenlage zu gering war.

Zusätzlich wurden mit Hilfe des *Modified Newcastle Ottawa Assessment Scale* die Studienqualität und nach Empfehlung des *Oxford Centre of Evidence Based Medicine* das resultierende Evidenzlevel sowie der sich davon ableitende Empfehlungsgrad beurteilt.

Von den acht Studien zum Basalzellkarzinom erhielten zwei jeweils 6 der 9 möglichen Sterne fünf Studien erhielten 5 von 9 möglichen Sternen und eine Studie erhielt 4 Sterne. Von den sieben Studien zum Plattenepithelkarzinom erhielten eine Studie 7, eine Studie 6, drei Studien 5 und zwei Studien 4 von 9 möglichen Sternen.

Von den eingeschlossenen Studien zum Basalzellkarzinom erreichten sechs Studien das Evidenzlevel 3b und eine Studie das Evidenzlevel 4. Von den Studien zum Plattenepithelkarzinom erzielten vier Studien das Evidenzlevel 3b und zwei Studien das Evidenzlevel 4.

Nach den Empfehlungen des *Oxford Centre of Evidence Based Medicine* ergab sich sowohl für die Assoziation von Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Basalzellkarzinom- als auch mit dem Plattenepithelkarzinom-Risiko das Evidenzlevel 3b und der Empfehlungsgrad B.

Zusammengefasst konnte unsere Metaanalyse somit sowohl für den Zusammenhang von Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Basalzellkarzinom- als auch mit dem Plattenepithelkarzinom-Risiko eine statistisch signifikante Assoziation zeigen, wobei die Assoziation für das Basalzellkarzinom bei adjustierten Daten insbesondere bei den Studien, die ein jüngeres Lebensalter bei Solariumnutzung einschlossen, festgestellt werden konnte. Unter anderem aufgrund des Fehlens von interventionellen Studien, begründet die Studienlage allerdings keine Kausalität. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist auch aufgrund der in zahlreichen Studien fehlenden Adjustierung für wichtige Störfaktoren, darunter die natürliche UV-Strahlung, sowie den Schwierigkeiten für diese Störfaktoren zu adjustieren, eingeschränkt. Die Ergebnisse unserer Metaanalyse sind mit dem folgenden Szenario vereinbar: Solariumnutzer sind „Sonnenanbeter“ und haben ein erhöhtes Basalzellkarzinom- und Plattenepithelkarzinom-Risiko über eine hohe Exposition mit natürlicher UV-Strahlung. Weitere Studien sind erforderlich, um bislang ungeklärte Fragen zu einem möglichen kausalen Zusammenhang zwischen Solariumnutzung und Hautkrebs-Risiko zu beantworten.

## 2. Einleitung

### 2.1 Aufbau und Funktion der Haut

Das größte Organ des Menschen ist die Haut mit einer Gesamtfläche von 1,5 – 2 m<sup>2</sup> und einem Gewicht von 3,5 – 10 kg (Moll 2016, S.15). Sie stellt für den Organismus die Grenze zur Umwelt dar und ist daher den täglichen Umwelteinflüssen in besonderem Maße ausgesetzt. Allgemein erfüllt die Haut neben Sinnes- und Kontaktfunktionen auch noch komplexe Schutzfunktionen, zu denen neben dem Schutz vor Flüssigkeits-, Protein- und Elektrolytverlust auch der Schutz vor krankheitserregenden Mikroorganismen sowie vor ultravioletter (nachfolgend UV) Strahlung gehören.

Die menschliche Haut besteht aus drei Schichten: von außen nach innen folgen die Oberhaut (Epidermis), die Lederhaut (Dermis, Korium) und die Unterhaut (Subkutis, Hypodermis; vgl. Abb. 1).

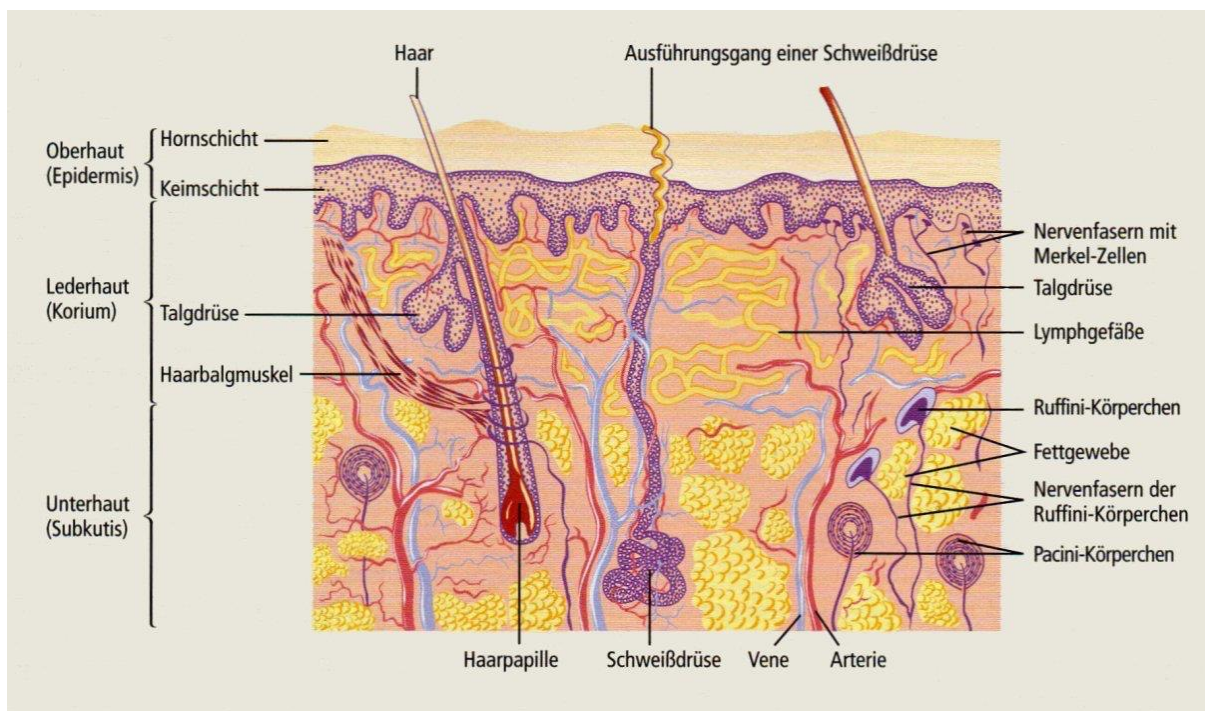


Abb. 1 Senkrechter Schnitt durch die Haut (Vaupel et al. 2015, S. 896)

Die Oberhaut (Epidermis, vgl. Abb. 2) besteht aus einem verhornenden, geschichteten Plattenepithel, das zu 85% aus Keratinozyten besteht. Daneben besteht die Epidermis aus 10% Langerhans-Zellen, ca. 5% melaninproduzierenden Melanozyten und einigen Merkelzellen (Vaupel et al. 2015, S.895). Die unterste Schicht der Epidermis ist das Stratum basale (Basalzellschicht). Als Proliferationsgewebe ist die Epidermis einer ständigen Regeneration unterworfen. Ihre Erneuerung sowie die Bildung neuer Epithelzellen entsteht aus den Stammzellen der Basalzellschicht: In den untersten Zellschichten findet eine Ausdifferenzierung statt, an deren Ende die Bildung der Hornhaut steht (Moll 2016, S. 17; Vaupel et al 2015, S. 895).

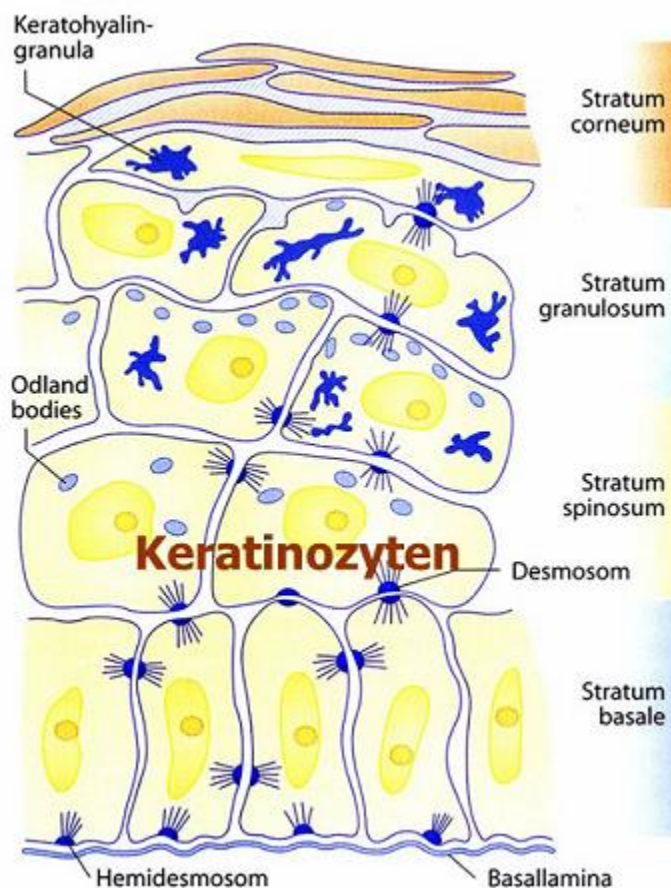


Abb. 2 Schematischer Aufbau der Epidermis (Fritsch, Schwarz 2018, S. 7)

Die Melanozyten tragen als Syntheseort für das Pigment Melanin zur Hautfarbe jedes Individuums bei; sie befinden sich im Stratum basale. Dort reagieren sie auf physiologische und pathologische Reize, insbesondere auf UV-Licht. Daraufhin kommt es zur Pigmentierung der Haut. Melanin ist in der Lage, Licht aller Wellenlängen zu absorbieren und freie Radikale abzufangen. Durch die Absorption von Photonen und die Umwandlung in Wärme dient Melanin als Lichtschuttfaktor (Fritsch, Schwarz 2018, S. 35). Der Vergleich des Lichtschuttfaktors zwischen dunkelhäutigen und hellhäutigen Personen zeigt die Effizienz von Melanin, wobei es deutliche Unterschiede bezüglich des Hauttyps gibt: Bei Afrikanern liegt der Lichtschuttfaktor bei ca. 13,5, bei der weißen Bevölkerung hingegen nur noch bei 3,5 (Fritsch, Schwarz 2018, S. 35).

Die Lederhaut (Dermis, Korium) zeichnet sich durch eine hohe mechanische Widerstandsfähigkeit aus. Zwei Schichten werden unterschieden: das oben gelegene Stratum papillare und das an die Subkutis anschließende Stratum reticulare (Vaupel et al. 2015, S. 897). Die Dermis besteht vornehmlich aus Kollagen Typ 1 sowie einem Netz aus elastischen Fasern, die in eine Grundsubstanz aus Glykosaminglykanen und Proteoglykanen eingebettet sind. Zusätzlich ist die Dermis durch ein arterielles, venöses und lymphatisches Gefäßsystem versorgt (Fritsch, Schwarz 2018, S. 50).

Die Unterhaut (Subkutis) besteht aus subkutanem Fettgewebe und dient als Schutzpolster, Wärmeisolator und Energiespeicher (Fritsch, Schwarz 2018: 66).

## **2.2 Das Basalzellkarzinom**

### **2.2.1 Definition und Epidemiologie**

Das Basalzellkarzinom, früher Basaliom genannt (engl. *basal cell carcinoma*, nachfolgend BCC), ist der weltweit am häufigsten vorkommende Hautkrebs (AWMF S3-Leitlinie 032/052OL 2014, S. 25). Es handelt sich um eine bösartige Krebserkrankung, die sich aus den basalen Schichten der Epidermis und der Haarfollikel entwickelt. Das BCC wächst langsam, lokal-destruierend und infiltrierend, metastasiert aber nur sehr selten ( $<<1\%$ ) (Fritsch, Schwarz 2018,

S. 746), so dass der Tumor auch als semi-maligne bezeichnet wird (Vaupel et al. 2015, S. 911).  
Der Tumor

Die Inzidenz des BCC beträgt in Deutschland pro 100.000 Einwohner und Jahr ca. 150 Neuerkrankungen, in sonnenreichen Regionen wie Australien hingegen >800/100.000/Jahr; insgesamt steigt die Inzidenz an, wobei der Tumor bei Männern häufiger als bei Frauen auftritt (Fritsch, Schwarz 2018, S. 746).

Auf molekularer Ebene spielt bei der Entstehung des Basalzellkarzinoms die Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs eine wichtige Rolle. Häufig werden Mutationen des Hedgehog-Signalwegs gefunden sowie verschiedene weitere Mutationen in Krebs-assoziierten Genen. Als Risikofaktor für die Entstehung gilt sowohl die kumulative UV-B Belastung der Haut als auch hohe Expositionsspitzen (Sonnenbrand). Patienten mit einer hohen beruflichen Exposition von UV-Strahlung haben ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko. (AWMF S2k-Leitlinie 032/021, 2017/18, S.8-9). Langjährige Arsenexposition und eine langfristige Immunsuppression stellen ebenfalls Risikofaktoren für das Auftreten eines Basalzellkarzinom dar. Als wichtigster Risikofaktor gilt jedoch aufgrund seiner Häufigkeit die UV-Strahlung (Gilbody et al. 1994, Telfer et al. 2008).

Basalzellkarzinome treten am häufigsten an lichtexponierten Arealen und zwar bevorzugt im Kopf-/Gesichtsbereich (90%) auf; ein Auftreten ist aber auch an nicht UV-belasteten Regionen des Körpers möglich. Im Gegensatz zu Plattenepithelkarzinomen besteht daher kein strenger Zusammenhang mit der kumulativen UV-Belastung (Fritsch, Schwarz 2018, S. 748).

## **2.2.2 Klinisches Bild, Diagnostik und Histologie**

Die Diagnose des Basalzellkarzinoms wird in aller Regel klinisch gestellt. Zur Differentialdiagnostik und Absicherung kann die Dermatoskopie angewandt werden (Ayhan et al. 2015). Zusätzlich sollte zur Diagnosesicherung eine histologische Untersuchung erfolgen (Costantino et al. 2006, AWMF S2k-Leitlinie 032/021, 2017/18, S.20).

Histopathologisch finden sich strang- oder fingerförmige, palisadenartig aufgestellte Tumorzellnester (Fritsch, Schwarz 2018, S. 751). Die morphologische Vielfalt des Basalioms ist groß, wobei das solide oder knotige Basalzellkarzinom der häufigste Verlaufstyp ist (Fritsch, Schwarz 2018, S. 748).

Weltweite Forschungsergebnisse weisen zusätzlich auf eine genetische Determinierung für die Entwicklung des BCC hin. Befunde führten zur Identifikation eines möglichen Tumorsuppressorgens in der Region 9q22-q32, dem PTCH-Gen. Dies führte zur Charakterisierung des Sonic-Hedgehog-Patched-Smoothened Reaktionsweges. Hier geht man davon aus, dass dieser bei jedem spontan auftretendem BCC gestört ist. (AWMF S3-Leitlinie 032/052OL 2014, S.25)

### **2.2.3 Therapie**

Das Mittel der Wahl und somit die Standardbehandlung ist die operative Therapie mit zusätzlicher histologischer Kontrolle, dabei sollte die vollständige Resektion im Gesunden das Mittel der ersten Wahl sein. Bei lokal nicht *in sano* resezierbaren Tumoren oder inoperablen Patienten sollte eine Strahlentherapie durchgeführt werden (AWMF S2k-Leitlinie 032/021, 2017/18, S. 28,34).

## 2.3 Das Plattenepithelkarzinom der Haut

### 2.3.1 Definition und Epidemiologie

Das Plattenepithelkarzinom der Haut (engl. *squamous cell carcinoma*, nachfolgend SCC) ist ein lokal destruierend wachsender, maligner Tumor, der aber lediglich bei ca. 6% der Patienten lymphogen metastasiert (Fritsch, Schwarz 2018, S. 738).

Neben dem Basalzellkarzinom ist das Plattenepithelkarzinom der zweithäufigste maligne Tumor, dessen Inzidenz in den letzten Jahren steigend ist (Leiter et al. 2008; AWMF S2k-Leitlinien 032/022: Plattenepithelkarzinom der Haut 2013, S.3). In gemäßigten Breiten beträgt sie ca. 50/100.000/Jahr (Männer) bzw. ca. 35/100.000/Jahr (Frauen). In sonnenreicheren Ländern liegt sie bei ca. 160/100.000/Jahr (Fritsch, Schwarz, 2018, S. 738).

Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms ist die chronische UV-Schädigung. Weitere Risikofaktoren sind zunehmendes Lebensalter, die summierte Sonnenbelastung, helle Pigmentierung, chronische Wunden und Entzündung der Haut, ionisierende Strahlen, Immunsuppression sowie mögliche chemische Ursachen (z.B. Teer, Rauchen, Arsen). Die aktinische Keratose stellt eine Vorstufe des SCC dar. Brantsch et al. 2008, English et al. 1998, Criscione et al. 2009; AWMF S2k-Leitlinien 032/022: Plattenepithelkarzinom der Haut 2013, S.3).

Das Plattenepithelkarzinom tritt am häufigsten an denjenigen Stellen auf, die der Sonneneinstrahlung am stärksten ausgesetzt sind. Dies sind vor allem der Kopf-/Gesichtsbereich und der Handrücken (Brantsch KD et al. 2008; AWMF S2k-Leitlinien 032/022: Plattenepithelkarzinom der Haut 2013, S.3).

### 2.3.2 Klinisches Bild, Diagnostik und Histologie

Im Gegensatz zu einem Basalzellkarzinom ist die Variabilität des Erscheinungsbildes beim Plattenepithelkarzinom geringer (für die Subtypen vgl. Fritsch, Schwarz 2018, 738ff).



Plattenepithelkarzinome entwickeln sich häufig aus Präkanzerosen (meistens einer aktinischen Keratose) oder - wenngleich seltener - spontan (Fritsch, Schwarz 2018, S. 738, AWMF S2k-Leitlinien 032/022: Plattenepithelkarzinom der Haut 2013, S.3).

Laut Leitlinien gibt es ein relativ gut beschriebenes Modell, dem zufolge früh auftretende UV-spezifische Mutationen im p53 Gen in der Phase der Tumorentstehung das Entstehen einer aktinischen Keratose, die Vorstufe des SCC, begünstigen (AWMFS3-Leitlinie 032/052OL 2014, S.27).

Bei Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom ist die histologische Sicherung erforderlich. Bei einer Tumordicke von > 2mm sollte zusätzlich eine Lymphknotenultraschalluntersuchung erfolgen (AWMF S2k-Leitlinien 032/022: Plattenepithelkarzinom der Haut 2013, S.8).

Histopathologisch sichtbar sind beim invasiv wachsenden Plattenepithelkarzinom atypische epitheliale Tumorzellformationen, die bis in die tieferliegende Dermis reichen. Die Tumorzellen neigen zur Verhornung; bei gut differenzierten Tumoren können sich Hornperlen bilden (Fritsch, Schwarz 2018, S. 740).

### **2.3.3 Therapie**

Die Methode der Wahl stellt beim Plattenepithelkarzinom die chirurgische Exzision mit histopathologischer Sicherung der Schnittländer dar (AWMF S2k-Leitlinien 032/022: Plattenepithelkarzinom der Haut 2013, S.7; Fritsch, Schwarz 2018, S. 741). Dabei kann es sich entweder um die chirurgische Exzision mit lückenloser histologischer Randschnittkontrolle (3D Histologie) oder um die chirurgische Exzision mit histologischer Kontrolle in Brotlaibtechnik handeln.

## 2.4 UV-Strahlung

### 2.4.1 Allgemeines

Die UV-Strahlung ist eine Form der elektromagnetischen Strahlung mit der Wellenlänge zwischen 100 und 400 Nanometer. Die Einteilung des UV-Lichts erfolgt nach der DIN 5031, UV-A 400 Nanometer bis 315 Nanometer, UV-B 315 Nanometer bis 280 Nanometer und UV-C 280 Nanometer bis 100 Nanometer (Bundesamt für Strahlenschutz, [www.bfs.de/DE/themen/opt/einfuehrung/einfuehrung\\_node.html](http://www.bfs.de/DE/themen/opt/einfuehrung/einfuehrung_node.html), aufgerufen 31.8.2018). Während die UV-C Strahlung fast vollständig und die UV-B Strahlung zu 70-90% von der Ozonschicht der Atmosphäre absorbiert wird, wird die UV-A-Strahlung kaum gefiltert. Den größten Teil des die Erdoberfläche erreichenden UV-Lichts macht daher mit fast 90-99% die UV-A-Strahlung aus (Narayanan et al. 2010; WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Global Solar UV Index: A practical guide, 2002, [www.who.int/uv/publications/en/Global/UVI.pdf](http://www.who.int/uv/publications/en/Global/UVI.pdf); IARC 2006a, S.2). Aufgrund der kurzen Wellenlänge und der hohen Energie ist vor allem die UV-B-Strahlung für das Erzeugen von Sonnenbränden, Faltenentstehung und Hautkrebs verantwortlich und gilt als deutlich aggressiver und kanzerogener als die UV-A-Strahlung (Narayanan et al. 2010).

Die UV-Strahlung kann sowohl natürlichen Ursprungs (Sonne) als auch künstlichen Ursprungs (Quecksilberdampflampen im Solarium) sein. Grundsätzlich gehört die UV-Strahlung zu den nicht-ionisierenden Strahlungsformen, so dass bei entsprechender Dosierung auch schädliche Wirkungen auftreten können (Bundesamt für Strahlenschutz, [www.bfs.de/DE/themen/opt/einfuehrung/einfuehrung\\_node.html](http://www.bfs.de/DE/themen/opt/einfuehrung/einfuehrung_node.html)).

### 2.4.2 Kanzerogene Wirkung

UV-Strahlung kann entweder auf indirektem Weg zu einer DNS-Schädigung durch das Entstehen von Sauerstoffradikalen führen oder direkt durch Schädigung von benachbarten Pyrimidinbasen (Yu et al. 2017). Die durch diese DNS-Schädigungen bewirkten Genmutationen können zu einer malignen Entartung von Zellen führen. Ein effektives Reparatursystem für UV-

induzierte DNS-Schäden ist das NER System (*nucleotide excision repair*, vgl. Bartram 2010; Hoeijmakers 2001). Exzessive UV-Strahlenbelastung kann jedoch zu einer Überlastung der NER-Kapazität führen, so dass dauerhaft DNS-Schäden bestehen bleiben können (Yu et al. 2017).

Ultraviolette Strahlung ist der wichtigste Umwelt-Risikofaktor bei der Entstehung von Hautkrebs; sie führt, wie bereits erwähnt, zu genetischen Mutationen und DNS-Schäden, die wiederum zur Hautalterung führen und Hautkrebs entstehen lassen können (Narayanan et al. 2010). Der Zusammenhang zwischen beruflicher UV-Belastung (z.B. durch Außenarbeitsplätze) und der Entstehung von nicht-melanozytärem Hautkrebs gilt als erwiesen (Fartasch et al. 2012). Wie Young et al. (1998) publizierten, ließe sich das Auftreten vieler Fälle von Hautkrebs durch das Vermeiden von UV-Strahlung verhindern (vgl. auch Young 2004).

### 2.4.3 Solarien

Solarien sind UV-Strahlungsgeräte, die zu kosmetischen Zwecken eingesetzt werden; hierbei wird die Haut ausschließlich zu nichttherapeutischen Zwecken bestrahlt. Durch Reflektoren, Filter und Acrylglasscheiben werden die Spektralverteilung und die Bestrahlungsstärke der UV-Strahlung bestimmt. In modernen Solarien wird hauptsächlich eine UV-Strahlung im Spektralbereich UV-A abgegeben. Einst als harmlos betitelt, weiß man heute, dass die UV-A-Strahlung vor allem bei exzessiver und bei Langzeitexposition schädlich ist (Narayanan et al. 2010). UV-C wird nicht oder nur in vernachlässigbarer Dosis emittiert. Der Anteil der emittierten UV-B-Strahlung wird durch bauartbedingte Maßnahmen im Gerät gering gehalten. Die maximal erlaubte Strahlungsstärke beträgt 0,3 Watt/m<sup>2</sup> (UV-Schutzverordnung 2011 <http://www.gesetze-im-internet.de/uvsv/ 3.html>). Die Weltgesundheitsorganisation sieht grundsätzlich negative Effekte durch die künstliche Bestrahlung und lehnt somit die Anwendung ab (<http://www.who.int/uv/publications/sunbedpubl/en/>).

Es gilt als erwiesen, dass die in Solarien verwendete UV-Strahlung wie die UV-Strahlung der Sonne beim Menschen Krebserkrankungen auslösen kann. Die *International Agency for*

*Research on Cancer* (IARC) hat deshalb sowohl die natürliche als auch die künstlich erzeugte UV-Strahlung (UV-Strahlung der Wellenlänge 100 bis 400 Nanometer (nm)) als für den Menschen krebserregend eingestuft (IARC 2006a, 2006b). 2006 wurde von der IARC ein Review veröffentlicht, in dem eine Assoziation zwischen Solariumnutzung und Melanomrisiko (schwarzer Hautkrebs) festgestellt wurde. In diesem Review wurde berichtet, dass die regelmäßige Solariumnutzung vor dem 35. Lebensjahr das Melanomrisiko um 75% erhöht (IARC 2006b). In einer neueren Arbeit von Burgard et al. (2018) konnte hingegen keine überzeugende Evidenz für ein erhöhtes Melanom-Risiko bei moderater Solariumnutzung gefunden werden

## **2.5 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Fragestellung ob Solariumnutzung mit einem erhöhten Risiko für weißen Hautkrebs assoziiert ist (vgl. Kap. 3.2.1). Hierzu soll im Rahmen eines systematischen Reviews/einer Metaanalyse ein systematischer Überblick über die bis zum Ende der Literaturrecherche (31. Dezember 2016) publizierten Studien zum Thema „Solarium und weißer Hautkrebs“ gegeben werden.

## 3. Material und Methodik

### 3.1 Systematischer Review und Metaanalyse

Ein systematischer Review ist eine Übersichtsarbeit bei einer klar formulierten Fragestellung, in der die einschlägigen Arbeiten zum gewählten Thema nach ihrer Relevanz mithilfe eines speziellen methodologischen Instrumentariums identifiziert und selektiert werden. Die Metaanalyse dient als statistische Methode, die gesammelte Literatur zusammenzufassen, zu analysieren und zu bewerten (Moher et al. 2009). Sie setzt zunächst eine systematisch durchgeführte Literaturrecherche voraus, schließt diese statistisch zu einem Gesamtergebnis zusammen und leitet aus unterschiedlichen Studien mit derselben Fragestellung und unterschiedlichen Evidenzniveaus eine globale Bewertung ab (Maier, Möller 2007). In einer Metaanalyse wird also die gesamte vorhandene Evidenz und deren Bedeutung zusammengefasst, dadurch kann die Aussagekraft der gesammelten Primärdaten gesteigert werden (DerSimonian, Laird 1986).

Um die Qualität dieses systematischen Reviews und der darauf basierenden Metaanalyse zu gewährleisten und um der Vorgehensweise eine entsprechende Struktur zu geben, erfolgte eine Orientierung an den PRISMA-Leitlinien, die aus einer „Checkliste“ mit 27 Unterpunkten bestehen (Liberati et al. 2009, Moher et al. 2009). Als weitere Orientierung diente bei der gesamten Arbeit das *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins, Green (eds), The Cochrane Collaboration 2011).

### 3.2 Methodisches Vorgehen

Bei der Durchführung des systematischen Reviews und der anschließenden Metaanalyse wurde wie folgt vorgegangen:

1. Formulierung der wissenschaftlichen Fragestellung,
2. Umfassende Literaturrecherche mit Identifizierung der geeigneten Artikel,
3. Aussortierung irrelevanter Studien anhand von definierten Ausschlusskriterien,

4. Beschaffung der Volltexte der relevanten Studien,
5. Zusammenfassung und Analyse,
6. Interpretation.

Die Auswirkung methodischer Mängel auf die Ergebnisse sowie die Verzerrung der Ergebnisse durch einen sogenannten Publikationsbias wurden berücksichtigt und durch weitere Berechnungen untersucht.

### **3.2.1 Formulierung der wissenschaftlichen Fragestellung**

Zu Beginn dieser auf einer systematischen Literaturrecherche und Auswahl von Artikeln beruhenden Arbeit musste eine passende Frage formuliert und eine Suchstrategie festgelegt werden. Die Fragestellung lautet: Ist bei Erwachsenen die (jemalige) Solariumnutzung assoziiert mit dem Auftreten eines Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms?

### **3.2.2 Literaturrecherche und relevante Kriterien**

Für die Frage, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Solariumnutzung und der Entstehung von weißem Hautkrebs gibt, wurde die bibliographische Meta-Datenbank Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) durchsucht. Als nicht-melanozytärer Hautkrebs werden in der Arbeit das Basalzellkarzinom (BCC) und das Plattenepithelkarzinom (SCC) definiert. Die Literaturrecherche wurde am 31. Dezember 2016 (Stichtag) beendet.

Die Suche wurde durch verschiedene Kombinationen aus den folgenden Schlüsselwörtern durchgeführt: *sunbed, sunlamp, solarium, solaria, artificial light, artificial UV, UV, indoor tanning, tanning bed, tanning parlour, tanning salon, tanning booth and skin cancer, basal cell carcinoma, BCC, spinocellular carcinoma, SCC*.

Für die Suchstrategie wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

#### Einschlusskriterien:

- Hauptparameter: *ever* vs. *never* („jemals oder nie“) (vgl Kap. 3.3.1),
- Publikationssprachen: Deutsch oder Englisch,
- Studiendesign: randomisierte kontrollierte Studien, Kohorten-Studien, Fall-Kontroll-Studien,
- Untersuchungsgegenstand: die Assoziation zwischen Solariumnutzung und dem Entstehen von BCC und SCC,
- Berechnung des Effektschätzers anhand einer Ratio (Odds Ratio, Hazard Ratio, Relatives Risiko).<sup>1</sup>

#### Ausschlusskriterien:

- Publikationen in einer anderen Sprache als Deutsch und Englisch,
- Case-Reports,
- Reviews,
- tierexperimentelle Studien.

Insgesamt wurden 1788 Artikel gefunden, alle Titel und Zusammenfassungen der einzelnen Studien wurden hinsichtlich ihrer Relevanz überprüft. Danach konnten 1751 Studien aussortiert werden, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen. Es blieben 37 Artikel übrig, von diesen wurden die Volltextartikel beschafft und erneut nach Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Insgesamt wurden elf Volltextartikel als relevant beurteilt.

---

<sup>1</sup> Odds Ratio ist ein Assoziationsmaß, mit dem das Risikoverhältnis zwischen zwei Merkmalen angegeben werden kann (Wirtz, Ulrich 2010). Das Relative Risiko drückt aus, um welchen Faktor sich ein Risiko in zwei Gruppen unterscheidet. Die Hazard Ratio gibt das Risikoverhältnis zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen an, wobei die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis innerhalb eines definierten Zeitraums eintritt, hinzukommt (Altmeyer 2017).

### 3.3 Analyse

#### 3.3.1 Datenextraktion

Nach Selektion der relevanten Artikel wurde eine Excel-Tabelle (vgl. Tabelle 2 in Kap. 4.2) angelegt, in der die Merkmale der einzelnen Studien systematisch aufgelistet werden. Diese Daten beziehen sich auf die allgemeinen Variablen der jeweiligen Studien wie das Studiendesign, den Zeitraum der Erhebung, die Verteilung zwischen den Geschlechtern, die Art des Hautkrebses, den Ort der Durchführung der Studie sowie die Art und Häufigkeitsverteilung der Exposition.

Der für die vorliegende Metaanalyse angewandte Vergleich wurde als *ever* vs. *never* („jemals oder nie“) definiert,<sup>2</sup> d.h. kam es jemals (*ever*) zu der Nutzung eines künstlichen UV-Lichtes (Solarium) oder fand niemals (*never*) eine Solarium-Nutzung/Exposition statt? Andere Expositionsfrequenzen wurden in die vorliegende Studie nicht eingeschlossen, da eine Vergleichbarkeit unterschiedlicher Häufigkeiten der Solariumnutzung nur bedingt aussagekräftig ist.

Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, um die Stabilität des Gesamtschätzers zu prüfen und um mögliche Gründe statistischer Heterogenität aufzuspüren (vgl. Kap. 4.3.2.3). Der Publikationsbias wurde für das BCC mit einem in der Meta-Forschung angewandten Hilfsmittel, dem sog. *funnel plot* (Trichtergrafik; vgl. 3.4.), dargestellt (Egger et al. 1997, Weckmann et al. 2015).

#### 3.3.2 Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien

Es wurde eine Evaluation durchgeführt, mithilfe derer die interne Validität einer Studie danach beurteilt wird, inwieweit das Verzerrungspotential minimiert werden konnte (Higgins, Green (eds), The Cochrane Collaboration 2011; Hartling et al. 2013). Zur Verzerrung statistischer

---

<sup>2</sup> Im Folgenden werden ausschließlich die englischen Termini *ever* und *never* verwendet.



Daten, wie zum Beispiel dem Publikationsbias, kann es kommen, wenn vornehmlich statistisch signifikante Ergebnisse publiziert werden, nicht-statistisch relevante, negative Ergebnisse hingegen unberücksichtigt bleiben.

Als Grundlage hierfür wurde der modifizierte *Newcastle-Ottawa Assessment Scale* (MNOS) - ein Hilfsmittel, um Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien zu bewerten - angewandt. Der MNOS beinhaltet unterschiedliche Bewertungskriterien sowohl für Kohorten- als auch für Fall-Kontroll-Studien. Gegliedert wird der MNOS in drei Hauptpunkte:

- 1) Auswahl (*selection*),
- 2) Vergleichbarkeit (*comparability*),
- 3) Ermittlung der *exposure* (für Fall-Kontroll-Studien) und des *outcome* (für Kohorten-Studien).

Um die Qualität einer Studie zu beurteilen, wird ein Sterne-Bewertungssystem benutzt, bei dem maximal neun Sterne verteilt werden können (Wells et al., zuletzt aufgerufen 31.8.2018).

#### **NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

##### **Selection**

- 1) Is the case definition adequate?
  - a) yes, with independent validation ★
  - b) yes, eg record linkage or based on self reports
  - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
  - a) consecutive or obviously representative series of cases ★
  - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
  - a) community controls ★
  - b) hospital controls
  - c) no description
- 4) Definition of Controls
  - a) no history of disease (endpoint) ★
  - b) no description of source

##### **Comparability**

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) ✱
- b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

## Exposure

### 1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ✱
- b) structured interview where blind to case/control status ✱
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only
- e) no description

### 2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes ✱
- b) no

### 3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups ✱
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

## Selection

### 1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✱
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✱
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

### 2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

### 3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ✱
- b) structured interview ✱
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ✱
- b) no

**Comparability**

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✱
- b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

**Outcome**

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment ✱
- b) record linkage ✱
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✱
- c) follow up rate < \_\_\_\_% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Abb 3: Darstellung des modifizierten *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* (MNOS) (Quelle: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.doc](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.doc) )

Nach Betrachtung der Punkteverteilung wurde im Konsens mit der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. J. Reichrath (Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität des Saarlands) entschieden, das Verzerrungsrisiko (*risk of bias*) als gering bei MNOS > 5 Punkten und als hoch bei MNOS ≤ 5 Punkten einzustufen (vgl. Tabelle 3, Kap. 4.2).

Zusätzlich wurden die der vorliegenden Metanalyse zugrunde liegenden Studien in ein Evidenzniveau (*level of evidence*) und einen Empfehlungsgrad nach dem *Oxford Centre of Evidence Based Medicine* eingeteilt. Damit werden die wissenschaftlichen Aussagen dieser Studien einem gewissen Grad der Verlässlichkeit zugeordnet. In der entsprechenden Publikation ( <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> ) wird das Evidenzniveau in die Stufen von 1a bis 5 eingeteilt. Aus diesen Evidenzniveaus werden dann verschiedene Grade der Empfehlung gebildet.

Tabelle 1: Empfehlungsgrad und Evidenzgrundlage

Empfehlungsgrad Evidenzgrundlage		
A	1a	systematischer Review von randomisiert kontrollierten Studien hoher Homogenität (RCT's)
	1b	gut geplante, einzelne randomisierte kontrollierte Studie
	1c	„Alles oder Nichts“-Prinzip
B	2a	systematischer Review gut geplanter Kohortenstudien
	2b	gut geplante, einzelne Kohortenstudie (ebenf. RCT mit mäßigem follow-up)
	2c	Outcome-Research-Studie
	3a	systematischer Review von Fall-Kontroll-Studien
	3b	einzelne Fall-Kontroll-Studie
C	4	Fallserien, schlechte Kohorten-und Fall-Kontrollstudien
D	5	Expertenmeinung ohne kritische Bewertung

Zum Grad der Empfehlung der eingeschlossenen Studien nach dem Oxford Centre of Evidence Based Medicine vgl. Tabelle 4 „Auswertung MNOS + Empfehlungsgrad in Kap. 4.2“.

### 3.4 Statistik und Darstellung des Vorgehens

Eine Metaanalyse ist typischerweise ein Prozess, der aus zwei Schritten besteht. Der erste Schritt besteht darin, für jede Studie die Effektschätzer aufzulisten; im zweiten Schritt werden die einzelnen Effektschätzer der Studien zu einem Gesamteffektschätzer zusammengefasst (gepoolt). Dieser Gesamteffektschätzer kann, vereinfacht ausgedrückt, als gewichteter Durchschnitt des Effektes der einzelnen Studien angesehen werden (Higgins, Green (eds), The Cochrane Collaboration 2011).

Für die Metaanalyse wurden die nicht adjustierten Assoziationsmaße (crude OR) und deren 95%ige Konfidenzintervalle (vgl. Walter 2010) aufgrund der verfügbaren Informationen aus den Originalstudien extrahiert oder berechnet. Allen elf Studien lag hinsichtlich der Belastung der Patienten mit künstlicher UV-Strahlung der Vergleich *ever* vs. *never* zugrunde. Bei einer Studie (Zhang et al. 2012) wurde der Zielparameter zwar nicht klar erläutert, aus einer anderen Metaanalyse (Wehner et al. 2012), deren Autoren direkten Kontakt mit der Arbeitsgruppe um Zhang (vgl. Zhang et al. 2012) aufgenommen hatten, konnten die Werte allerdings übernommen werden und in die vorliegende Metaanalyse einfließen.

Zusätzlich wurden die adjustierten Werte aus den Originalarbeiten mit der nicht adjustierten (crude) Odds Ratio verglichen, dabei war allerdings nicht bei allen Studien eine adjustierte Odds Ratio beschrieben. Um die Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, flossen alle Studien mit einer nicht adjustierten OR in eine separate Analyse ein, das Gleiche gilt auch für die Studien mit einer adjustierten OR. Darüber hinaus entstand durch unterschiedliche Adjustierung in den einzelnen Studien Heterogenität, die es zu berücksichtigen galt. Aus diesem Grund wurde zur Berechnung der Gesamtschätzer das *random-effects*-Modell angewandt (vgl. Thompson, Higgins 2002). Die statistische Heterogenität der einbezogenen Studien wurde anhand der Q-Statistik und dem  $I^2$  Test bewertet. Während es sich beim Cochran's Q-Test um einen Signifikanztest handelt, kann mit dem  $I^2$  Test geklärt werden, ob und in welchem Maße eine zufällige Variabilität für die Unterschiede verantwortlich ist (Weckmann et al. 2015).<sup>3</sup> Ein Signifikanzwert von  $p < 0,05$  wurde als Hinweis für Heterogenität gewertet.

Da bei dieser Metaanalyse davon ausgegangen werden musste, dass die verschiedenen Studien einen unterschiedlichen Effekt aufweisen, wurde die Analyse über ein Modell mit

---

<sup>3</sup> „ $I^2$  kann Werte zwischen 0% und 100% annehmen. Bei einem  $I^2$  Wert von 0% wäre die Variabilität der Studienergebnisse vollständig auf Zufallsschwankungen zurückzuführen. Bei einem Wert von 100% wäre die Variabilität allein durch Unterschiede zwischen den Studien zu erklären“ (Weckmann et al. 2015, S. 471).

gemischten Effekten durchgeführt; Effektschätzer in den einzelnen Studien und der gepoolte Gesamtschätzer werden anhand der grafischen Methode des *forest plot* dargestellt (Ressing et al. 2009; DerSimonian et al. 1986).

Die Daten für das Basalzellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom wurden getrennt voneinander betrachtet und berechnet.

Um einen möglichen Publikationsbias sichtbar zu machen, wurde der Egger-Test, der eine statistisch signifikante Asymmetrie des Diagramms entweder bestätigt oder ausschließt, durchgeführt und die Ergebnisse in einem *funnel plot* grafisch dargestellt (Egger et al. 1997).

Um die Stabilität des Gesamtschätzers zu prüfen, erfolgten Sensitivitätsanalysen (Ressing et al. 2009, vgl. unten Kap. 4.3.2.3). So wurden für die vorliegende Metaanalyse Subgruppen-Analysen sowohl für die einzelnen Kontinente, in denen die Studien durchgeführt wurden (Nordamerika, Europa), als auch für die Zeit der Patientenrekrutierung (vor dem Jahr 2000 bzw. nach dem Jahr 2000) vorgenommen. Diese Differenzierung wurde gewählt, da angenommen wurde, dass in den älteren Studien eine veraltete Technologie der Solarien zum Einsatz kam. Da drei Studien sich mit der Solariumnutzung in jungem Alter befassten, erfolgte eine weitere Differenzierung über das Alter. Ferrucci et al. (2012) heben separat Probanden hervor, die jünger als 16 Jahre alt waren, Karagas et al. (2014) berichten über Probanden unter 20 Jahren, Zhang et al. (2012) beschreiben die Solariumnutzung im *high-school und college*-Alter (typischerweise zwischen 14 und 25 Jahren). Eine weitere Unterscheidung betraf das Studiendesign (Fall-Kontroll-Studie oder Kohorten-Studie) bzw. die Tatsache, dass bei der einzigen Kohorten-Studie (Zhang et al. 2012) die Werte statt in einer Odds Ratio in einer Hazard Ratio angegeben waren. Deshalb wurde die Kohortenstudie von Zhang et al. (2012) einmal in die Analysen miteingeschlossen, alle Ergebnisse wurden allerdings auch noch einmal unter Ausschluss dieser Kohortenstudie betrachtet.

Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Metafor-Paket (*The metafor Package: A Meta-Analysis Package for R*) im Statistikprogramm R. ([www.metafor-project.org/doku/php](http://www.metafor-project.org/doku.php)). Für die Berechnung der Metaanalyse benötigte man die Odds Ratio sowie das angegebene Konfidenzintervall oder den Standardfehler. Werte, die eine Ratio als Effekt haben, wie zum Beispiel Odds Ratio oder Hazard Ratio wurden vor der Analyse logarithmisch umgewandelt. War die nicht adjustierte OR nicht direkt in den Studien angegeben, so wurde sie anhand der verfügbaren Daten berechnet. In der Kohortenstudie von Zhang et al. (2012) wurde eine Hazard Ratio angegeben, die die Zeit bis zum Auftreten des Karzinoms miteinschließt. Aus

diesem Grunde wurde diese Studie nur bei der Analyse adjustierter Daten und in verschiedenen Subgruppenanalysen berücksichtigt.

Für die einzelnen Studien wurden die Ergebnisse mit einem **forest plot** grafisch dargestellt. Anhand dieses grafischen Verfahrens, das den Effektschätzer der Einzelstudien und zusätzlich den gepoolten Schätzer darstellt – letzterer wird meistens in der Form eines „Diamanten“ gezeigt -, können die Konfidenzintervalle nochmals einzeln aufgezeigt und schließlich als Zusammenschluss in der Metaanalyse präsentiert werden. Je größer der dargestellte Punktschätzer der Einzelstudie ist, desto größer ist das Gewicht der Studie in der Metaanalyse (Ressing et al. 2009). Auf diese Weise kann man die Schätzung des Effekts ablesen. Die horizontale Linie entspricht dem Konfidenzintervall, die vertikale Linie stellt die „Keine-Effekt-Linie“ dar. Sobald das Konfidenzintervall diese Linie schneidet, sind die Ergebnisse als statistisch nicht signifikant zu werten (Weckmann et al. 2015).

Um einen eventuellen Publikationsbias zu verdeutlichen, wurde zusätzlich der **funnel plot** angewandt. Auch bei einem *funnel plot* wird, wie bei Datenerhebungen generell, angenommen, dass bei einer größeren Stichprobenzahl die Genauigkeit, den Effekt zu bestimmen, ansteigt (Egger et al. 1997). Da die Anzahl der eingeschlossenen Studien insgesamt relativ gering war und die Aussagekraft des *funnel plots* unter zehn Studien begrenzt ist (Higgins, Green (eds.), The Cochrane Collaboration 2011), wurde dieser nur bei den Studien für das BCC angewandt.

Bezüglich der statistischen Auswertung wurde eine wissenschaftliche Beratung im Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universitätsklinik des Saarlandes (Leiter: Prof. Dr. Wagenpfeil) bei Herrn Jakob Schöpe in Anspruch genommen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Basisliteraturrecherche

Bei der Literaturrecherche wurden insgesamt 1788 Artikel zum Thema „künstliche UV-Strahlung und das Auftreten von Plattenepithel- und Basalzellkarzinomen“ gefunden (Ende der Recherche: 31. Dezember 2016). Nach der Durchsicht der Zusammenfassungen dieser Artikel konnten 1751 Studien ausgeschlossen werden. Von den restlichen 37 Studien wurden die Volltexte gesichtet. Danach mussten weitere 26 Studien ausgeschlossen werden, da sie den oben genannten Kriterien nicht entsprachen. In Abbildung 4 ist das Flussdiagramm zur Auswahl der Artikel dargestellt.

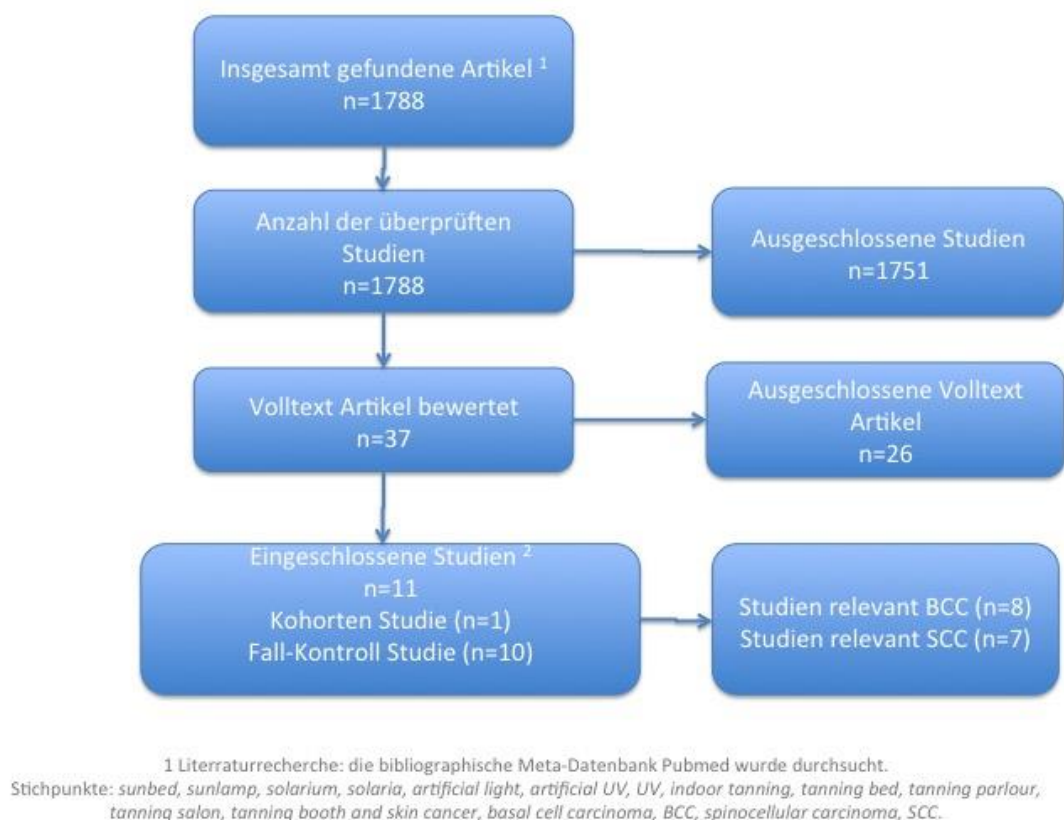


Abb. 4 Flussdiagramm des Literaturauswahlprozesses



### 4.1.1. Beschreibung der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien

#### 4.1.1.1. Studien zum Basalzellkarzinom

Es wurden acht Studien identifiziert, die eine Assoziation zwischen der Entstehung eines Basalzellkarzinoms und Solariumnutzung beobachten: Bajdik et al. 1996; Corona et al. 2001; Ferrucci et al. 2012; Gon et al. 2011; Han et al. 2006; Karagas et al. 2014; Rosso et al. 1999; Zhang et al. 2012. Mit Ausnahme der Kohorten-Studie von Zhang et al. 2012 handelt es sich bei allen Studien um Fall-Kontroll-Studien.

Für die Metaanalyse des Basalzellkarzinoms flossen die Daten der Studie von Karagas et al. aus dem Jahre 2014 ein. Hierbei handelt es sich um das gleiche Patientenkollektiv wie in der Studie von Karagas et al. aus dem Jahre 2002 (Karagas et al. 2002), allerdings wurden die Daten in der neueren Studie aktualisiert, ergänzt und um ein weiteres Patientenkollektiv erweitert. Die Studie von 2002 wurde daher nur für die Analyse des Plattenepithelkarzinoms in die Metaanalyse eingeschlossen.

#### Kohorten Studie:

**Zhang et al. (2012):** Die einzige Kohorten-Studie wurde 2012 publiziert. Durchgeführt wurde sie in den Vereinigten Staaten im Zeitraum von 1989 bis 2009. 116.678 Krankenschwestern (*Nurses' Health Study NHSII*) zwischen 25 und 42 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. Untersucht wurde ausschließlich die Häufigkeit der Solariumnutzung (a) während der Schulzeit (*high school / college*) und (b) im Zeitraum zwischen 25 und 35 Jahren sowie die durchschnittliche Nutzung des Solariums in Relation zu den drei Hauttumoren (BCC, SCC und Melanom). Eingeschlossen wurden Fälle mit neu diagnostiziertem Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom und Melanom innerhalb des untersuchten Zeitraumes. Unter diesen Voraussetzungen wurden 5506 Frauen mit BCC eingeschlossen, 403 Frauen mit SCC und 349 Frauen mit malignem Melanom. Die adjustierte HR betrug für das BCC 1,29 (95%KI=1,22-1,35).

Diese Studie floss zusätzlich in eine Subgruppenanalyse ein, in der die Solariumnutzung in jungen Jahren betrachtet wurde. Die HR für die Solarium-Nutzung in *high-school / college*-Jahren (Alter  $\geq 14$ -25 Jahre) betrug 1,38 (95%KI=1,27-1,50).

## Fall-Kontroll-Studien:

**Bajdik et al. (1996):** Diese Fall-Kontroll-Studie hatte zum Ziel, die Risikofaktoren für BCC und SCC zu evaluieren, wobei sowohl die natürliche als auch die künstliche UV-Strahlung berücksichtigt wurden. In den Jahren 1983 und 1984 wurde diese Studie in der kanadischen Provinz Alberta ausschließlich bei männlichen Probanden durchgeführt. Die Daten aller Männer zwischen 25 und 79 Jahren, bei denen in diesem Zeitraum BCC und SCC diagnostiziert wurden, wurden dem *Alberta Cancer Registry* entnommen. Die Kontrollgruppe bestand aus Männern im gleichen Alter ( $\pm 2$  Jahre), deren Daten aus der *Alberta Health Insurance Plan Subscriber List* stammen. Die Studie bestand aus 226 BCC-Patienten, 180 SCC-Patienten und 406 Kontrollpersonen. Durch personalisierte Interviews erhielt man Informationen über eine künstliche UV-Bestrahlung durch Schweißbrenner, Fluoreszenzlicht am Arbeitsplatz, Quecksilberdampflampen, Licht, das beim Vorgang des Fotokopierens entsteht, UV Schwarzlicht, Wachstumslampen für Pflanzen sowie bei Solariumnutzung.

Die nicht adjustierte OR bei den Patienten mit Basalzellkarzinom für *ever use* von Solarien betrug 1,27 (95%KI=0,73-2,23), nach Adjustierung hinsichtlich Alter, Hauttyp, Haarfarbe, ethnischer Herkunft und lebenslanger Sonneneinstrahlung betrug die OR 1,2 (95%KI=0,68-2,13).

**Corona et al. (2001):** Hier handelt es sich um eine krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie in Italien (Rom), die neben phänotypischen Faktoren und natürlichen UV-Licht-Faktoren auch die nicht natürlichen UV-Faktoren wie fluoreszierende Lampen, Halogenlampen (jeweils zuhause und am Arbeitsplatz), sowie Solariumsnutzung, die alle zum BCC beitragen könnten, einschließt. Als Fälle wurden 166 Patienten genommen, die ein histologisch diagnostiziertes BCC haben. Die Kontrollgruppe bestand aus 158 Patienten, die am gleichen Tag das *Istituto Dermatologico dell'Immacolata* in Rom besuchten, aber keinen Hautkrebs aufwiesen. 20% der Kontrollpersonen und 11% der Personen mit BCC haben jemals ein Solarium besucht. Nachdem man für Faktoren wie Alter, Geschlecht, Familienhistorie zu Hautkrebs, Arbeiten im Freien und Sonnenbaden am Strand in der Jugend adjustiert hatte, ergab sich für das BCC eine OR von 0,6 (95% KI=0,3-1,2), die nicht adjustierte OR betrug 0,47 (95%KI=0,25-0,89).

**Ferrucci et al. (2012):** Eine Fall-Kontroll-Studie aus dem US-Bundesstaat Connecticut, bei der von 2006 bis 2010 376 BCC-Fälle und 390 Kontrollpersonen (alle unter 40 Jahren) in der dermatologischen Datenbank der Universität Yale identifiziert wurden. Die Kontrollgruppe wurde nach Alter bei Biopsieentnahme, Geschlecht und Biopsiestelle an die Fallgruppe

angepasst. Es wurde ausschließlich nach der Häufigkeit der Solariumnutzung gefragt, nach dem Alter der Erstbenutzung und nach der Anzahl von Hautschäden nach Nutzung. Das Ergebnis zeigt, dass die Solariumnutzung mit einem um 69% erhöhten Risiko für BCC assoziiert ist. Nachdem für multiple Faktoren angeglichen wurde, ergab die adjustierte OR 1,69 (95%KI=1,15-2,48), die nicht adjustierte OR betrug 1,08 (95%KI=0,81-1,46).

**Gon et al. (2011):** Eine Fall-Kontroll-Studie, die in Brasilien zwischen Januar 2006 und Dezember 2007 durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 127 Patienten mit gesichertem BCC sowie 280 Kontrollpersonen, die andere dermatologische Erkrankungen aufwiesen, in die Studie eingeschlossen.

Ausdrücklich ausgeschlossen wurden Patienten mit zuvor stattgehabter UV-Licht Behandlung aufgrund eines medizinischen Zwecks. Die Altersspanne erstreckte sich von 18 bis 80 Jahren. Die nicht adjustierte OR betrug 0,25 (95%KI=0,07-0,83), die adjustierte OR 0,31 (95%KI=0,07-1,36).

**Han et al. (2006):** Eine in den Jahren 1989 - 1990 in den USA durchgeführte Fall-Kontroll-Studie innerhalb der Kohorte der *Nurses' Health Study*. Insgesamt wurden 200 Melanom-Fälle, 275 SCC-Fälle und 283 BCC-Fälle eingeschlossen. Diesen drei Gruppen wurden 804 Kontrollpersonen nach dem Geburtsjahr zugeordnet. Das mittlere Alter für SCC- und BCC-Fälle lag bei 64,7 und 64,0 Jahren. Die nicht adjustierte OR betrug 1,47 (95%KI=0,99-2,18); nach Adjustierung ergab sich für die BCC Patientinnen eine OR von 1,32 (95%KI=0,86-2,02).

**Karagas et al. (2014):** Eine in dem US-Bundesstaat New Hampshire durchgeführte, bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie, für die 657 BCC-Patienten zwischen 25 und 50 Jahren in den Jahren 1993 - 1995 und 1997 - 2000 ausgewählt wurden. Diesen Patienten wurden 452 Kontrollpatienten passend nach Alter und Geschlecht zugeordnet. Die nicht adjustierte OR betrug 1,53 (95%KI=1,20-1,96), die adjustierte OR 1,60 (95%KI=1,26-2,03). Diese Studie floss zusätzlich in eine Subgruppenanalyse ein. Bei der Frage zur Nutzung von Solarien in jungen Jahren (< 20 Jahren) wurde eine OR berechnet von 1,88 (95%KI=1,29-2,37).

**Rosso et al. (1999):** Eine Fall-Kontroll-Studie aus dem Schweizer Kanton Wallis/Valais. Alle 146 NMSC-Fälle (*non-melanocytic skin cancers*) wurden aus dem *Sion-Krebsregister* rekrutiert. Die Teilnehmer waren im Alter zwischen 20 und 75 Jahren und wurden zwischen 1994 und 1996 mit NMSC diagnostiziert. Die Kontrollgruppe bestand aus 144 Personen, die Unterstützer der Initiative *Fight Against Cancer* und Blutspender waren. Sie wurden den

Fällen nach Geschlecht und Alter zugeordnet. Für die BCC Fälle ergab sich eine adjustierte OR von 1,24 (95%KI=0,53-2,89), die nicht adjustierte OR war 1,36 (95%KI=0,54-3,47).

Die Studie von Rosso et al. konnte nicht in die Metaanalyse für das Plattenepithelkarzinom einfließen, da es unter dem Patientenkollektiv mit SCC keine Patienten gab, die ‚jemals‘ im Solarium waren.

#### 4.1.1.2. Studien zum Plattenepithelkarzinom

Es wurden sechs Studien gefunden, die eine Assoziation zwischen Solariumnutzung und SCC aufwiesen. Darunter befanden sich eine Kohorten-Studie (Zhang et al. 2012) und fünf Fall-Kontroll-Studien (Asgari et al. 2011, Aubry et al. 1985, Bajdik et al. 1996, Han et al. 2006, Karagas et al. 2002). Zwei dieser Fall-Kontroll-Studien (Aubry et al. 1985, Asgari et al. 2011) befassten sich ausschließlich mit dem Plattenepithelkarzinom.

##### Kohorten-Studie:

**Zhang et al. (2012):** Die einzige Kohorten-Studie wurde 2012 publiziert. Durchgeführt wurde sie in den Vereinigten Staaten im Zeitraum von 1989 bis 2009. 116.678 Krankenschwestern (*Nurses' Health Study* NHSII) zwischen 25 und 42 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. Es wurde ausschließlich die Häufigkeit der Solariumnutzung in der Schulzeit im Zeitraum von 25 bis 35 Jahren sowie die durchschnittliche Nutzung in Relation zu den drei Hauttumoren (BCC, SCC und Melanom) untersucht. Eingeschlossen wurden Fälle mit neu diagnostiziertem Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom und Melanom innerhalb des untersuchten Zeitraums. Unter diesen Voraussetzungen wurden 5506 Frauen mit BCC eingeschlossen, 403 Frauen mit SCC und 349 Frauen mit malignem Melanom.

Die adjustierte HR betrug für das Plattenepithelkarzinom 1,5 (95%KI=1,2-1,78).

##### Fall-Kontroll-Studien:

**Asgari et al. (2011):** Die Fragestellung dieser Fall-Kontroll-Studie war, ob es eine Assoziation zwischen Teekonsum und dem Auftreten von SCC gab. Zusätzlich wurde in dem dreiseitigen Fragebogen aber auch nach allgemeinen Risikofaktoren für SCC gefragt; was

die künstliche UV Exposition betrifft, so wurde ausschließlich nach der Solariumnutzung gefragt. Hierzu wurden im Jahre 2004 Mitglieder des *Kaiser Permanente Northern California Health Plan* befragt. Insgesamt wurden 415 SCC-Patienten im Alter zwischen 43 und 85 Jahren sowie 415 Kontrollpersonen nach Geburtsjahr, Geschlecht und selbst angegebener ethnischer Zugehörigkeit eingeschlossen. Die nicht adjustierte OR betrug 1,41 (95%KI=0,90-2,22).

**Aubry et al. (1985):** Hier handelt es sich um die früheste der hier eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien, die die mögliche Assoziation zwischen berufsbedingter künstlicher UV-Strahlung sowie nicht berufsbedingter künstlicher UV-Strahlung - hier wurde ausschließlich die Solariumnutzung thematisiert - und SCC untersucht. Die Studie wurde in Montreal (Kanada) durchgeführt; die Fallgruppe bestand aus 92 Patienten, die in den Jahren 1977 bis 1978 mit SCC diagnostiziert wurden. Rekrutiert wurden diese Patienten aus zwölf Krankenhäusern in der Region in und um Montreal. Jedem Patienten wurden zwei Kontrollpersonen nach Geschlecht, Alter und Krankenhaus zugeordnet. Das mittlere Alter der Fälle betrug 65 Jahre. Das im Artikel beschriebene relative Risiko wurde für die vorliegende Studie neu berechnet, dies ergab eine nicht adjustierte OR von 7,86 (95%K=0,87-71,42).

**Bajdik et al. (1996):** Diese Fall-Kontroll-Studie hatte zum Ziel, die Risikofaktoren für BCC und SCC zu evaluieren, wobei sowohl die natürliche als auch die künstliche UV-Strahlung berücksichtigt wurden. In den Jahren 1983 und 1984 wurde diese Studie in der kanadischen Provinz Alberta ausschließlich bei männlichen Probanden durchgeführt. Die Daten aller Männer zwischen 25 und 79 Jahren, bei denen in diesem Zeitraum BCC und SCC diagnostiziert wurden, wurden dem *Alberta Cancer Registry* entnommen. Die Kontrollgruppe bestand aus Männern im gleichen Alter ( $\pm 2$  Jahre), deren Daten aus der *Alberta Health Insurance Plan Subscriber List* stammen. Die Studie bestand aus 226 BCC-Patienten, 180 SCC-Patienten und 406 Kontrollpersonen. Durch personalisierte Interviews erhielt man Informationen über eine künstliche UV-Bestrahlung durch Schweißbrenner, Fluoreszenzlicht am Arbeitsplatz, Quecksilberdampflampen, Licht, das beim Vorgang des Fotokopierens entsteht, UV Schwarzlicht, Wachstumslampen für Pflanzen sowie bei Solariumnutzung.

Die nicht adjustierte OR bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinom für *ever use* von Solarien betrug 1,25 (95%KI=0,68-2,28). Nach Adjustierung hinsichtlich Alter, Hauttyp, Haarfarbe, ethnischer Herkunft und lebenslanger Sonneneinstrahlung betrug die OR 1,40 (95%KI= 0,71–2,75).

**Han et al. (2006):** Eine in den Jahren 1989 - 1990 in den USA durchgeführte Fall-Kontroll-Studie innerhalb der Kohorte der *Nurses' Health Study*. Insgesamt wurden 200 Melanom-Fälle, 275 SCC-Fälle und 283 BCC-Fälle eingeschlossen. Diesen drei Gruppen wurden 804 Kontrollpersonen nach dem Geburtsjahr zugeordnet. Das mittlere Alter für SCC- und BCC-Fälle lag bei 64,7 und 64,0 Jahren. Die nicht adjustierte OR betrug 1.39 (95%KI=0,93-2,08). Nach einer multivariaten Anpassung ergab sich für die SCC Patienten eine OR von 1,44 (95%KI=0,93-2,24).

**Karagas et al. (2002):** Eine bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie, die zwischen den Jahren 1993 und 1995 im US-Bundesstaat New Hampshire durchgeführt wurde. Innerhalb dieses Zeitraumes wurden aus einem gemeinschaftlichen dermatologischen und pathologischen Labor-Patienten mit BCC nach dem Zufallsprinzip ausgewählt, alle diagnostizierten SCC-Patienten waren zwischen 25 und 74 Jahre alt. Die Kontrollgruppe der < 65 Jahre alten Patienten stammt aus einer Liste des *New Hampshire Department of Transportation*, die Kontrollgruppe der Patienten > 65 Jahre aus dem *Medicare Program*. Es wurden 540 Kontrollpersonen ausgewählt, die auf Alter und Geschlecht aufeinander abgestimmt wurden. Die adjustierte OR lag bei 2,5 (95%KI=1,67-3,74), die nicht adjustierte OR betrug 1,7 (95%KI=1,18-2,47).

#### 4.1.2 Aus der Metaanalyse ausgeschlossene Studien

Es handelt sich um vier Studien, deren Ausschlussgrund dadurch begründet ist, dass ihnen nicht der gleiche Hauptparameter wie den anderen Studien, nämlich *ever* vs. *never*, zugrunde liegt.

**Bakos et al. (2011):** Im Rahmen dieser Studie, die am Institut für Dermatologie an der Ludwig-Maximilians-Universität in München durchgeführt wurde, wurden die Daten aller Patienten, die sich im Zeitraum von Dezember 2004 bis November 2008 einer Operation aufgrund eines Basalzellkarzinoms unterzogen haben, erhoben. Von insgesamt 2058 Patienten wurden 25 Patienten mit Basalzellkarzinom eingeschlossen. Die Frage nach der Solariumnutzung war jedoch nicht *ever* vs. *never* sondern bezog sich auf die Regelmäßigkeit der Solariumnutzung. In diesem Fall ergab die nicht adjustierte OR 6,73 (95%KI=1,94-23,36); nach Adjustierung betrug die OR 25,0 (95%KI=2,26-277,36).

**Boyd et al. (2002):** Diese Fall-Kontroll Studie wurde in den USA durchgeführt. 30 weibliche Patienten zwischen 20 und 40 Jahren wurden aus dem dermato-pathologischen Institut der Vanderbilt University in Nashville (US-Bundestaat Tennessee) selektiert. Diesen Patientinnen wurden 30 Kontrollpersonen nach Geschlecht, Alter und Hauttyp zugeordnet. In dieser Studie wurde nach der durchschnittlichen Anzahl an Solariumnutzungen im Verlauf ihres Lebens gefragt. Das Ergebnis zeigte, dass die Anzahl der Besuche im Solarium bei Patientinnen mit BCC fast doppelt so hoch waren wie in der Kontrollgruppe. Trotzdem waren die Ergebnisse nicht statistisch signifikant:  $p = 0,351$ .

**Kaskel et al. (2015):** Diese Studie wurde in Deutschland in den Städten Ulm und Dresden durchgeführt und schloss Männer und Frauen aller Altersklassen mit histopathologisch gesicherten Melanomen und BCC ein. Die Probanden beider Kohorten wurden nach Risikofaktoren gefragt, unter anderem nach der Solariumnutzung vor der Diagnose. Bezüglich der Häufigkeit der Nutzung wurde nach „manchmal/oft vs. niemals/wenige Male“ gefragt. Die nicht adjustierte OR für das BCC ergab 0,6 (95%KI=0,3-1,3).

**Walther et al. (2004):** Für diese in Deutschland zwischen 1997 und 1999 durchgeführte Fall-Kontroll-Studie wurden 213 Fälle – Patienten, die in den letzten fünf Jahren die Diagnose BCC erhielten –, und 411 Kontrollpersonen eingeschlossen. In einem Interview wurden die Personen befragt, wie oft sie im Jahr ein Solarium benutzten; das zugrunde liegende Kriterium war: 5x im Jahr oder mehr als 5x im Jahr. Die nicht adjustierte OR ergab 0,7 (95%KI=0,3-1,5).

## 4.2. Studienmerkmale und Studienqualität

In Tabelle 2 werden die in Kap. 4.1.1 vorgestellten Studien, die in die Metaanalyse eingeschlossen wurden, zusammenfassend hinsichtlich der Studienmerkmale beschrieben.

Tabelle 2: Studienmerkmale der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien

Studie	Studien design	Zeitraum der Erhebung	Matching	Geschlecht (Verteilung) (w/m in %)	Alter (Zeitspanne in Jahren)	Ethnie	Ort der Erhebung	BCC/SCC	Exposition
Karagas et al. (2014)	CC	1993-1995 1997-2000	FM <sup>4</sup> : Alter, Geschlecht	61,8%/38,2%	25-50	n/s	USA	BCC	Ever/never
Gon et al. (2011)	CC	2006-2007	-.-	58,3%/41,7%	18-80	n/s	Brasilien	BCC	Ever/never
Rosso et al. (1999)	CC	1994-1996	Geschlecht, Alter	47,5%/52,4%	20-75	n/s	Schweiz	BCC/ (SCC)	Ever/never
Ferrucci et al. (2012)	CC	2006-2010	FM: Geschlecht, Alter bei Biopsie, Ort der Biopsie	68,1%/31,9%	< 40	Weißer (nicht hispanischer Herkunft)	USA	BCC	Ever/never
Zhang et al. (2012)	CO	1989-2009	-.-	100%/0%	25-42	Weißer (nicht hispanischer Herkunft)	USA	BCC/SCC	Ever/never
Karagas et al. (2002)	CC	1993-1995	Geschlecht, Alter	40,9%/59,1%	25-74	n/s	USA	SCC	Ever/never
Bajdik et al. (1996)	CC	1983-1984	Alter	0%/100%	25-79	n/s	Kanada	BCC/SCC	Ever/never
Han et al. (2006)	NCC	1989-1990	Geburtsjahr	100%/0%	30-55	Kaukasier	USA	BCC/SCC	Ever/never

<sup>4</sup> Die Abkürzung FM steht für die medizinstatistische Methode des *frequency matching*.



Corona et al. (2001)	CC	1995-1997	Gleicher Zeitpunkt von Kontrollen und Patientenrekrutierung	47,6%/52,4%	18- ≥60	n/s	Italien	BCC	Ever/never
Asgari et al. (2011)	CC	2004	Geburtsjahr, Geschlecht, Ethnie (Selbstbeurteilung)	38,1%/61,9% (alle Teilnehmer)	43-85	n/s	USA	SCC	Ever/never
Aubry et al. (1985)	CC	1977-1978	-.-	33,8%/66,2%	n/s	n/s	Kanada	SCC	Ever/never

Zwischen der ersten publizierten Studie von 1985 und der zuletzt veröffentlichten Studie von 2014 liegt ein Abstand von 29 Jahren. Acht Studien wurden in Nordamerika durchgeführt, zwei davon in Kanada und sechs in den USA; eine Studie stammt aus Südamerika (Brasilien), zwei weitere Studien wurden in Europa durchgeführt.

Insgesamt wurden 86 464 Teilnehmer eingeschlossen, davon waren 9207 Patienten mit der Diagnose weißer Hautkrebs. Zehn der Studien waren Fall-Kontroll-Studien, nur eine war eine Kohorten-Studie.

Allen Studien, die in die Metaanalyse eingeschlossen wurden, lag der Vergleich *ever* vs. *never* mit Bezug auf die Solariumnutzung / Exposition der Probanden zugrunde. Für die Arbeit wurden die Studien separiert nach BCC und SCC und wurden jeweils getrennt voneinander betrachtet. Es gab zwei Studien die sich ausschließlich mit dem SCC beschäftigten (Asgari et al. 2011; Aubry et al. 1985), vier Studien, die sich nur dem BCC widmeten (Corona et al. 2001, Ferrucci et al. 2012, Gon et al. 2011, Karagas et al. 2014), der Rest der Studien war gemischt.

In den meisten Studien wurde nicht nach dem Geschlecht unterschieden. Ausschließlich weibliche Studienteilnehmer gab es nur in die Studien von Zhang et al. 2012 und Han et al. 2006; in der Arbeit von Bajdik et al. 1996 wurden nur männliche Probanden befragt.

Hinsichtlich der Bewertung der Studienqualität, des Evidenzgrades und des Empfehlungsgrades erreichten die meisten Studien bei Anwendung des modifizierten *Newcastle-Ottawa-Assessment-Scale* eine Punktzahl von 5 oder mehr der erreichbaren 9 Punkte. Nur zwei erreichten eine geringere Punktzahl (Aubry et al. 1985; Zhang et al. 2012). In Tabelle 3 werden die Ergebnisse der Qualitätsermittlung nach dem MNOS dargestellt (s.o. Kap. 3.3.2)

Tabelle 3: Qualitätsermittlung nach dem MNOS



<b>Kohorten Studie</b>	Repräsentativität der exponierten Kohorte	Selektion der nicht-exponierten Kohorte	Feststellung der Exposition	Interessierender Endpunkt zum Studienbeginn nicht vorhanden	Vergleichbarkeit der Kohorten	Bewertung des Ergebnisses	Follow up lang genug	Adäquater Follow up der Kohorten	
Zhang et al. (2012)	C	a*	c	B	a*	b*	a*	d	4/9

Alle Studien wurden ferner individuell nach den Vorgaben des *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* beurteilt, der Evidenzgrad der meisten Studien wurde auf das Niveau 3b mit einem Empfehlungsgrad von B eingestuft (vgl. Kap. 3.3.2.). Aus Tabelle 4 geht hervor, dass die hier eingeschlossenen Studien mehrheitlich dem Niveau 3b bzw. 4 zugeordnet wurden.

Tabelle 4: Grad der Empfehlung nach dem *Oxford Centre of Evidence Based Medicine* und Grad der Evidenz:

Studie	MNOS <sup>1</sup>	Evidenzniveau <sup>2</sup>	Empfehlungsgrad <sup>3</sup>	Verzerrungspotenzial hoch < 5 niedrig ≥ 5
Asgari et al.(2011)	5/9	3b	B	niedrig
Aubry et al. (1985)	4/9	4	C	hoch
Bajdik et al.(1996)	5/9	3b	B	niedrig
Corona et al.(2001)	5/9	3b	B	niedrig
Ferrucci et al.(2012)	6/9	3b	B	niedrig
Gon et al. (2011)	5/9	3b	B	niedrig
Han et al.(2006)	SCC:7/9 BCC:5/9	3b	B	niedrig
Karagas et al.(2002)	7/9	3b	B	niedrig
Karagas et al.(2014)	6/9	3b	B	niedrig
Rosso et al.(1999)	5/9	3b	B	niedrig
Zhang et al.(2012)	4/9	4	C	hoch

<sup>1</sup> Newcastle Ottawa Scale (modifiziert)

<sup>2,3</sup> Entsprechend dem Oxford Centre of Evidence-based Medicine

### **4.3. Metaanalyse der eingeschlossenen Studien zum Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom**

#### **4.3.1 Tabellarischer Überblick über die in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien**

Tabelle 5: Ergebnisse der Einzelanalysen. Tabellarischer Überblick BCC/SCC

## Fall Kontroll Studien Plattenepithelkarzinom (SCC)

Studie	Kontrollgruppe Solariumnutzung Ja	Kontrollgruppe Solariumnutzung Nein	Fälle Solariumnutzung Ja	Fälle Solariumnutzung Nein	Odds Ratio (nicht- adjustiert)	Odds Ratio (adjustiert)	Kontinent	Rekrutierungs- zeitraum 1 = nach 2000 0 = vor 2000
Asgari et al. (2011)	36	379	49	366	1,41 (0,9-2,22)		Amerika	1
Aubry et al. (1985)	1	173	4	88	7,86 (0,87- 71,42)		Amerika	0
Bajdik et al. (1996)	33	371	18	162	1,25 (0,68-2,28)	1,4 (0,71-2,75)	Amerika	0
Han et al. (2006)	87	625	41	212	1,39 (0,93-2,08)	1,44 (0,93-2,24)	Amerika	0
Karagas et al. (2002)	75	464	63	229	1,7 (1,18-2,47)	2,5 (1,67-3,74)	Amerika	0

## Fall Kontroll Studien Basalzellkarzinom (BCC)

Studie	Kontrollgruppe Solariumnutzung Ja	Kontrollgruppe Solariumnutzung Nein	Fälle Solariumnutzung Ja	Fälle Solariumnutzung Nein	Odds Ratio (nicht- adjustiert)	Odds Ratio (adjustiert)	Kontinent	Rekrutierungs- Zeitraum 1=nach 2000 0=vor 2000
Bajdik et al. (1996)	33	371	23	203	1,27 (0,73-2,23)	1,2 (0,68-2,13)	Amerika	0
Corona et al. (2001)	31	123	17	144	0,47 (0,25-0,89)	0,6 (0,3-1,2)	Europa	0
Ferrucci et al. (2012)	249	141	247	129	1,08 (0,81-1,46)	1,69 (1,15-2,48)	Amerika	1
Gon et al. (2011)	25	255	3	124	0,25 (0,07-0,83)	0,31 (0,07-1,36)		1
Han et al. (2006)	87	625	44	125	1,47 (0,99-2,18)	1,32 (0,86-2,02)	Amerika	0
Karagas et al. (2014)	162	290	303	354	1,53 (1,20-1,96)	1,60 (1,26-2,03)	Amerika	0
Rosso et al. (1999)	9	135	10	110	1,36 (0,54-3,47)	1,24 (0,53-2,89)	Europa	0



### 4.3.2 Auswertung

Für die Auswertung wurden die Studien zum Basalzellkarzinom und zum Plattenepithelkarzinom jeweils sowohl bei der Analyse der Rohdaten (vgl. 4.3.2.1.) als auch der adjustierten Daten (vgl. 4.3.2.2.) getrennt voneinander betrachtet. In der Metaanalyse wurden hinsichtlich des Kriteriums *ever vs. never* elf Studien verglichen. Von den elf Studien flossen acht Studien (vgl. S. 26-28) in die Metaanalyse für das Basalzellkarzinom ein. Darunter befand sich eine Kohortenstudie und sieben Fall-Kontroll-Studien. Sechs Studien (vgl. 4.1.1.2) flossen in die Metaanalyse für das Plattenepithelkarzinom ein. Hier unter befand sich ebenso eine Kohortenstudie sowie fünf Fall-Kontrollstudien.

Tabelle 6: Risikoeinschätzung für die eingeschlossenen Studien mit adjustierten und nicht adjustierten Daten (n=11)

Studie	Fälle		Kontrollen	nicht adjustierte OR		adjustierte OR/HR		Adjustierung	Exposition
	BCC	SCC		BCC	SCC	BCC	SCC		
Aubry et al. (1985)		92	174		7,86 (0,87-71,42)			n/s	Ever/never
Corona et al. (2001)	166		158	0,47(0,25-0,89)		0,6 (0,3-1,2)		1,6,4,16,17	Ever/never
Asgari et al. (2011)		415	415		1,41 (0,9-2,22)			n/s	Ever/never
Bajdik et al. (1996)	226	180	406	1,27(0,73-2,23)	1,25 (0,68-2,28)	1,2 (0,68-2,13)	1,4 (0,71-2,75)	1,2,5,16,17	Ever/never
Ferrucci et al. (2012)	376		390	1,08(0,81-1,46)		1,69 (1,15-2,48)		1,10,6,16,4,18,20	Ever/never
Rosso et al. (1999)	120	25	144	1,36 (0,53-3,47)		1,24 (0,53-2,89)		1,6	Ever/never
Karagas et al. 2014)	657		452	1,53(1,20-1,96)		1,6(1,26-2,03)		1,6,18,14	Ever/never
Zhang et al. (2012)	5506	403	Gesamtzahl: 73,494	-.-		1,29 (1,23-1,36) *	1,50 (1,23-1,83)*	1,4,7,8,17,19,9,18	Ever/never
Karagas et al.(2002)	603	293	540		1,70 (1,18-2,47)		2,5 (1,67-3,74)	1,6,18	Ever/never
Han et al. (2006)	283	275	804	1,47 (0,99-2,18)	1,39 (0,93-2,08)	1,32 (0,86-2,02)	1,44 (0,93-2,24)	1,16,5,19,11,4,12,17,13,18	Ever/never

Gon et al. (2011)	127		280	0,25 (0,07- 0,83)		0,31 (0,07- 1,36)		1,6,3,5,16,4,15	Ever/never
-------------------	-----	--	-----	-------------------------	--	-------------------------	--	-----------------	------------

Adjustierung: 1. Alter, 2. Ethnie, 3. Augenfarbe, 4. Familiäre Vorbelastung bzgl. Hautkrebs, 5. Haarfarbe, 6. Geschlecht, 7. Haarfarbe im Alter von 20 Jahren, 8. Anzahl der Muttermale an den Beinen, 9. UV-Index am Wohnort z.Zt. der Geburt und im Alter von 15 und 30 Jahren, 10. Körperstelle (Ferrucci et al. 2012, S. 4), 11. Anzahl der Muttermale an den Armen, 12. Anwendung von Höhensonne/Besuch im Sonnenstudio, 13. Regionale Herkunft, 14. Studienphase (Karagas et al. 2014), 15. Vorliegen einer aktinischen Keratose  
16. Hauttyp: Merkmale der Pigmentierung (Corona et al. 2001); Hautfarbe (Bajdik et al. 1996); Hautfarbe (Ferrucci et al. 2012); Hauttyp (Gon et al. 2011); natürliche Hautfarbe (Han et al. 2006),  
17. Sonnenexposition: Sonnenexposition im Freien (Zhang et al. 2012); Sonnenexposition im Freien in der High School/College-Zeit und im Alter zwischen 25-35 Jahren (Zhang et al. 2012); Anzahl der am Strand zugebrachten Wochen im Alter unter 20 Jahren und Arbeiten im Freien (Corona et al. 2001); lebenslange beruflich bedingte Sonnenexposition (Bajdik et al. 1996); kumulative Sonnenexposition während der Zeit, in der Schwimmbekleidung getragen wurde. (Han et al. 2006),  
18. Hautempfindlichkeit: Tendenz zu Sonnenbrandentstehung in der Kindheit (Zhang et al. 2012); die Hautreaktion auf erstmalige Sonnenexposition während einer Stunde im Sommer und auf verlängerte Sonnenexposition (Ferrucci et al. 2012); Sonnenlichtempfindlichkeit (Karagas et al. 2002); Empfindlichkeitsscore (Han et al. 2006); Reaktion der Haut auf zwei oder mehr Stunden Sonnenbestrahlung in der Kindheit und Jugend (Han et al. 2006); Bräunungsgrad der Haut nach wiederholter Sonnenexposition in der Kindheit und im Jugendalter (Han et al. 2006); Hautreaktion auf die erste Stunde Sonnenexposition im Sommer (Karagas et al. 2014),  
19. Sonnenbrand: Anzahl schwerer Sonnenbrände im Alter zwischen 15 und 20 Jahren (Zhang et al. 2012); Sonnenbrände mit Blasenbildung im gesamten Leben (Han et al. 2006),  
20. MC1 Rezeptor Varianten (Ferrucci et al. 2012, S. 4).

\* Hazard ratio (95% KI) vgl. Wehner et al (2012).

Ferner wurde eine Anzahl von Subgruppenanalysen sowohl mit den Rohdaten als auch den adjustierten Daten durchgeführt (vgl. Kap. 4.3.2.3.), um Gründe der statistischen Heterogenität zu überprüfen. Diese Subgruppenanalysen beziehen sich bis auf eine Ausnahme auf das BCC, da die Datenlage für das SCC zu gering war.

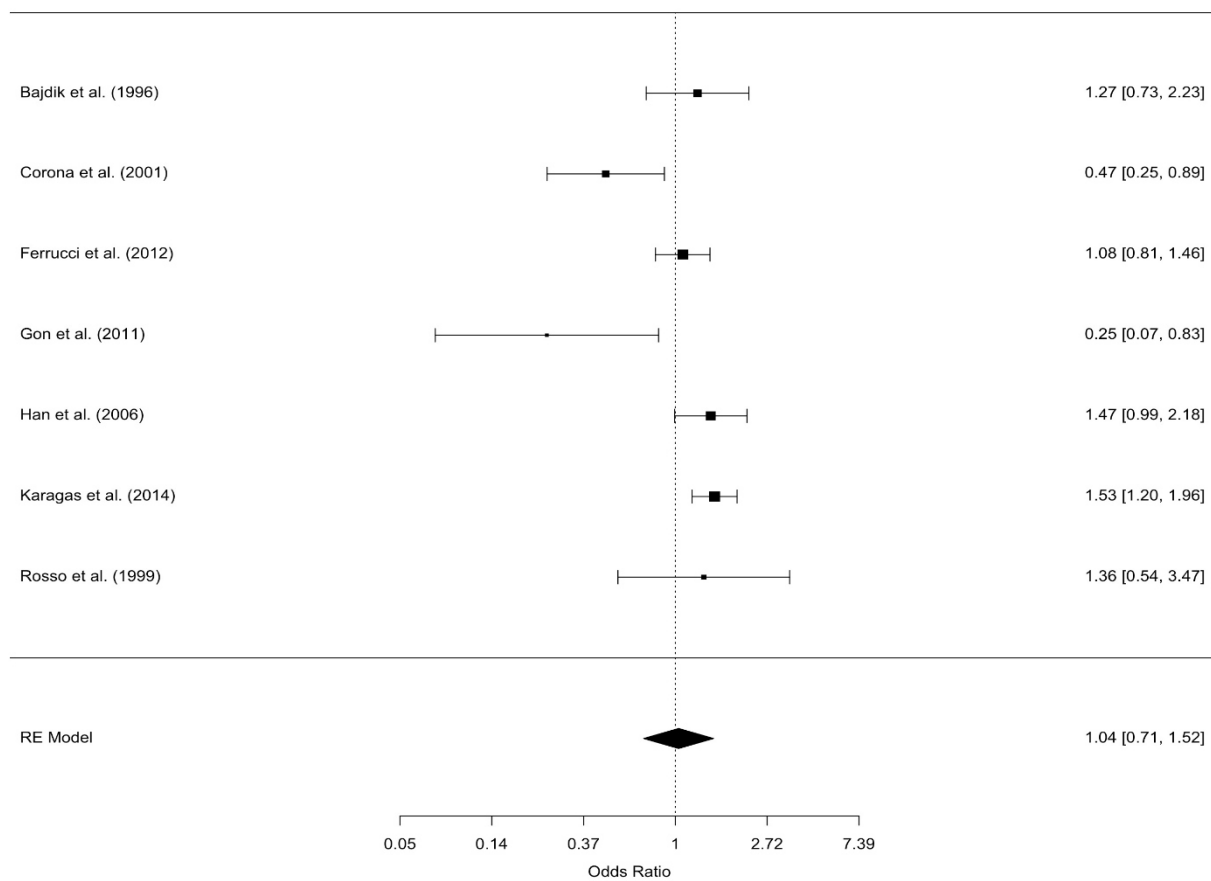
Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Metaanalysen vorgestellt.

#### 4.3.2.1. Risikoeinschätzung mit Rohdaten

##### **Diagramm 1: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes BCC zu entwickeln (nicht adjustierte Risikoschätzer)**

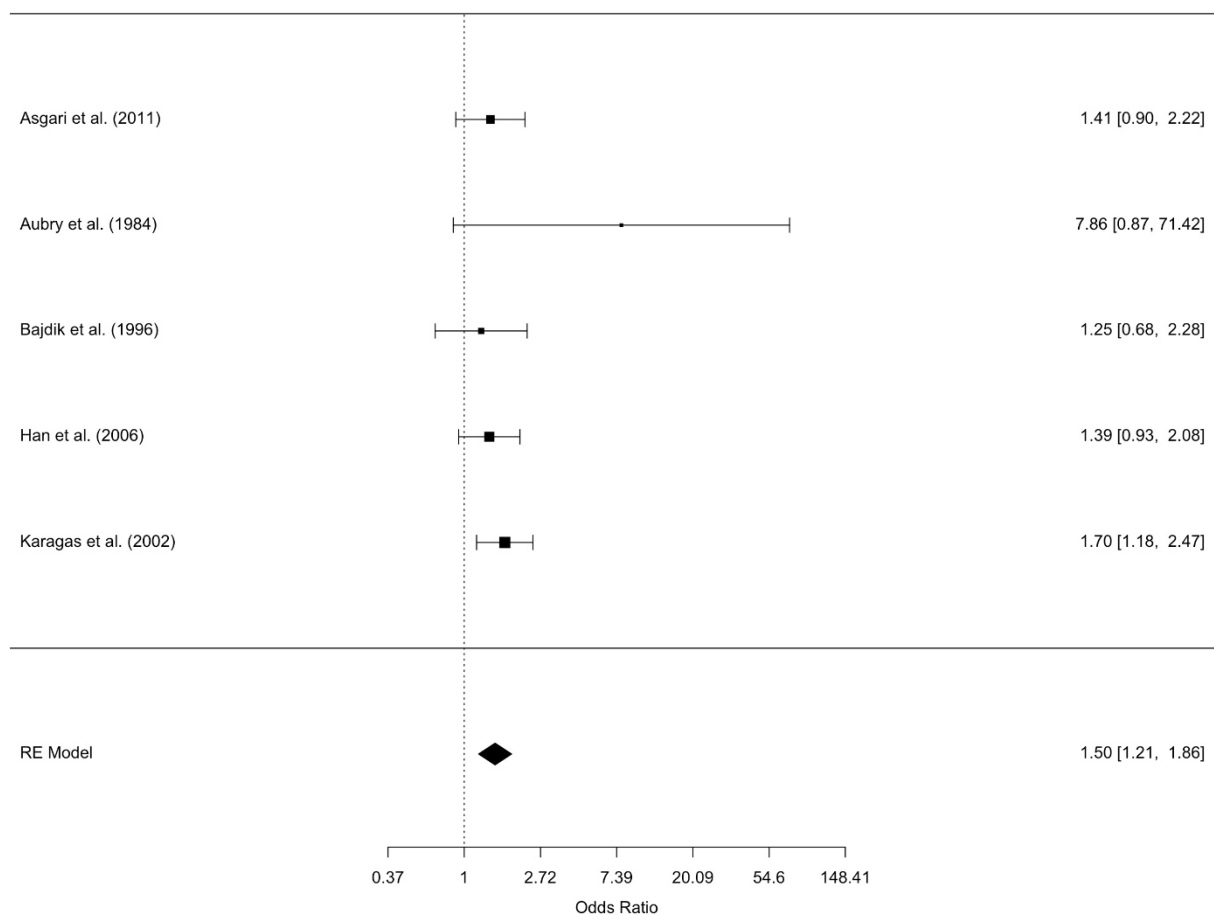
In diese Metaanalyse, die die Rohdaten der Studien zum Basalzellkarzinom auswertet, wurden sieben Studien eingeschlossen. Bei grober Betrachtung des *forest plot* fällt auf, dass der gepoolte Effektschätzer - in der Grafik als „Diamant“ (♦) dargestellt -, annähernd symmetrisch die „Keine-Effekt-Linie“ schneidet. Zusätzlich fällt auf, dass die „Keine-Effekt-Linie“ in einigen Studien vom Konfidenzintervall (zu sehen als horizontale Linie) geschnitten wird, von den Ergebnissen dieser Studien liegen einige unter und einige über der „Keine-Effekt-Linie bei 1“. Wenn das Konfidenzintervall die „Keine –Effekt-Linie“ schneidet, besteht kein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten von weißem Hautkrebs und der Exposition künstlicher UV-Strahlung. Da, der gepoolte Gesamteffekt, wie anfangs erwähnt ebenfalls die „Keine-Effekt-Linie“ schneidet, ist das Ergebnis für die Rohdaten der Studien zur Auswirkung der Solariumnutzung auf das Basalzellkarzinom für die Annahme *ever vs. never* nicht statistisch signifikant.

Der gepoolte Gesamtschätzer mit einer Odds Ratio von 1,04 und einem Konfidenzintervall von (0,71-1,52) zeigen kein statistisch signifikantes Ergebnis.



**Diagramm 2: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes SCC zu entwickeln (nicht adjustierte Risikoschätzer)**

Für die Metaanalyse mit den nicht adjustierten Daten für das Plattenepithelkarzinom wurden insgesamt fünf Studien eingeschlossen. Der gepoolte Gesamtschätzer mit einer Odds Ratio von 1,50 und einem Konfidenzintervall von [1,21-1,86] zeigen ein statistisch signifikantes Ergebnis.



**Ergebnis für die nicht adjustierten Daten**

Die Metaanalyse ergibt insgesamt eine nicht adjustierte OR von 1,04 (95%KI=0,71-1,52) für das Basalzellkarzinom und eine nicht adjustierte OR von 1,50 (95%KI=1,21-1,86) für das Plattenepithelkarzinom.

Im Fall der nicht adjustierten Daten des Plattenepithelkarzinoms zeigt die Analyse eine statistisch signifikante schwache Assoziation zwischen künstlicher UV-Strahlung und diesem Karzinomtyp. Im Falle des Basalzellkarzinoms war das Ergebnis statistisch hingegen nicht signifikant.

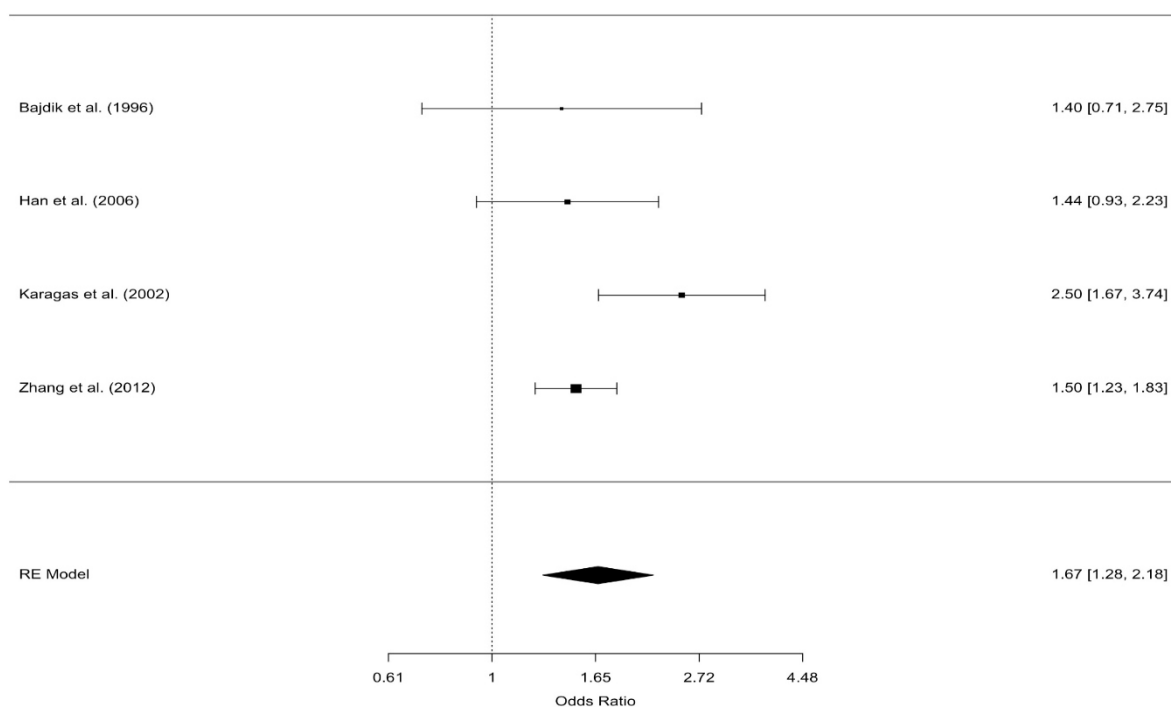
Um die statistische Heterogenität in den Effekten zwischen den Studien zu bestimmen, wurde der Cochran's Q-Test durchgeführt und das  $I^2$  berechnet. Der Q-Test für das Basalzellkarzinom ( $p = 0,0018$ ) sprach für Heterogenität; für das Plattenepithelkarzinom ( $p = 0,5285$ ) hingegen lag keine nennenswerte Heterogenität vor. Diese Aussage wird zusätzlich durch das  $I^2$  gestützt, das für das Basalzellkarzinom 77,21% und für das Plattenepithelkarzinom 0,01% ergab.

#### 4.3.2.2. Risikoeinschätzung mit adjustierten Daten

**Diagramm 3: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes SCC zu entwickeln (adjustierte Risikoschätzer)**

Die Metaanalyse mit den adjustierten Daten für das Plattenepithelkarzinom schloss vier Studien ein. Das Ergebnis der OR der adjustierten Daten für das Plattenepithelkarzinom beträgt 1,67 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,28 -2,18.

Die Heterogenität entsprach bei dem Q-Test  $p=0,13$ . Das  $I^2$  ergab 47,69%.

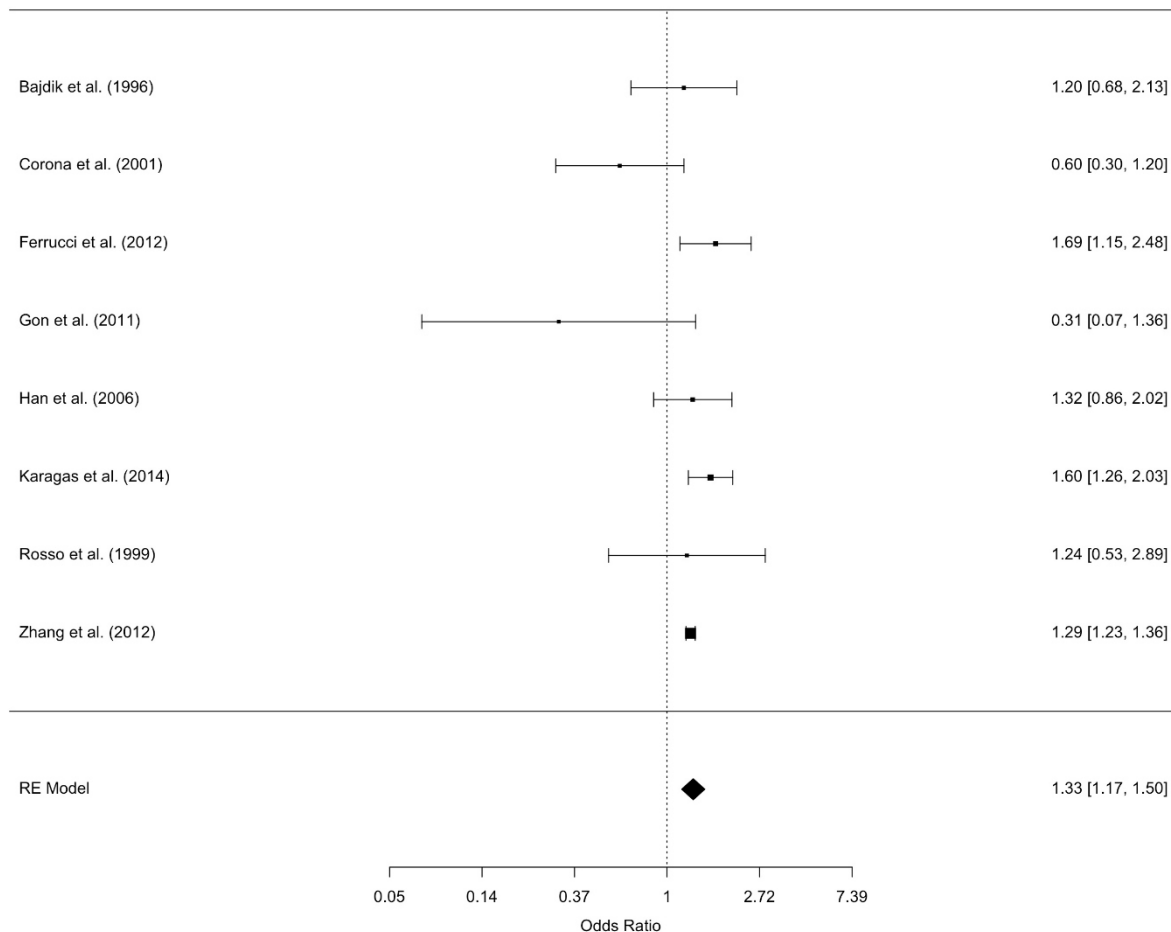




**Diagramm 4: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes BCC zu entwickeln (adjustierte Risikoschätzer)**

In dieser Metaanalyse werden die Daten der sieben Fall-Kontroll-Studien mit der einzigen Kohorten-Studie (Zhang et al. 2012), die statt einer Odds Ratio die Hazard Ratio verwendet, zu einem Ergebnis zusammengefasst. Daher wurden die Besonderheiten der zuletzt genannten Studie in allen Subgruppenanalysen (vgl. 4.3.2.3) berücksichtigt, indem die Analyse jeweils unter Einschluss bzw. unter Ausschluss dieser Studie durchgeführt wurde.

Das Ergebnis der OR der adjustierten Daten für das Basalzellkarzinom beträgt 1,33 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,17 -1,50.



### Ergebnis für die adjustierten Daten

Für die adjustierten Daten erbrachte die Metaanalyse für das Plattenepithelkarzinom eine OR von 1,67 (95%KI=1,28-2,18) und für das Basalzellkarzinom von 1,33 (95%KI=1,17-1,50). Die adjustierten Daten für das Basalzellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom ergeben jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich der Assoziation zwischen künstlicher UV-Strahlung und diesen Karzinomtypen.

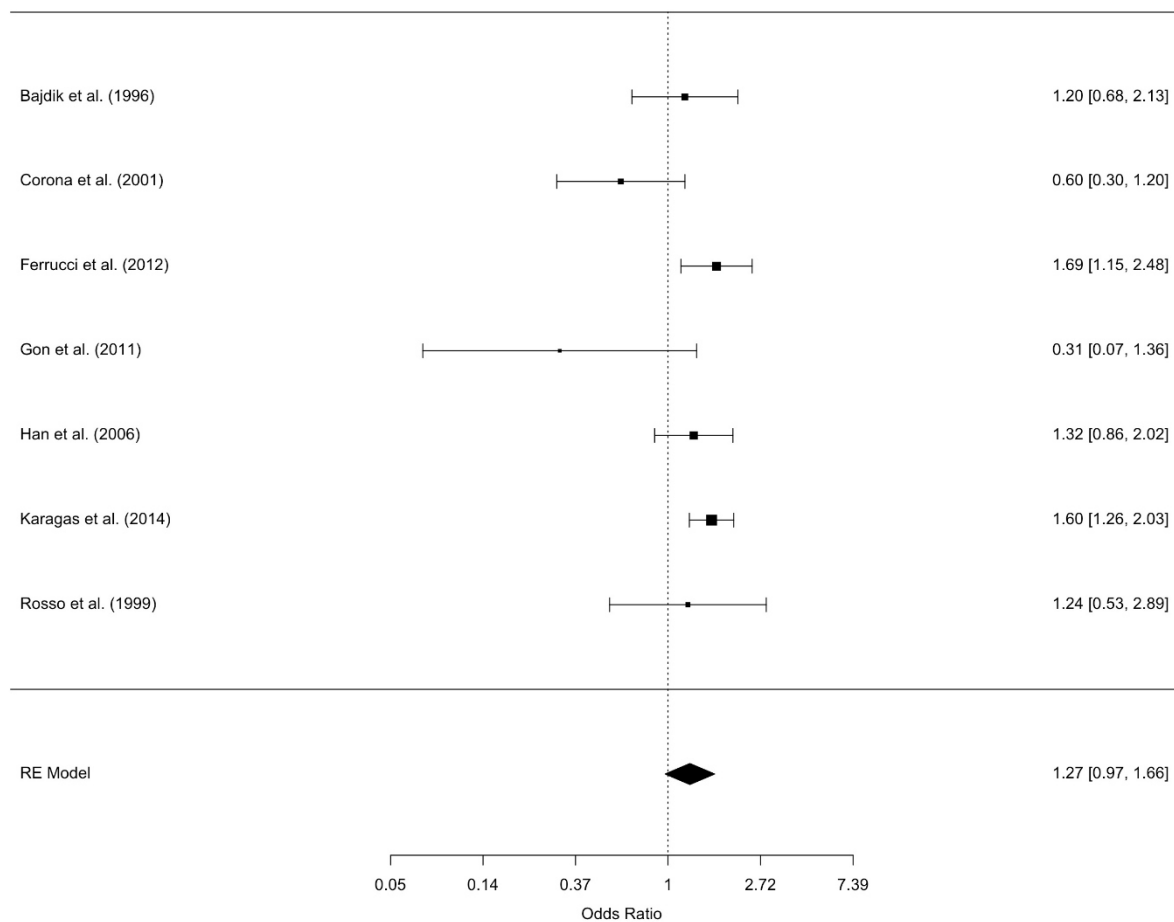
#### **4.3.2.3. Subgruppenanalysen**

Es wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Diagramm 5: BCC adjustiert (ohne Zhang et al. 2012)
- Diagramm 6: SCC adjustiert (ohne Zhang et al. 2012)
  
- Diagramm 7: BCC nicht adjustiert Nordamerika
- Diagramm 8: BCC adjustiert Nordamerika
- Diagramm 9: BCC adjustiert Nordamerika (ohne Zhang et al. 2012)
  
- Diagramm 10: BCC nicht adjustiert Europa
- Diagramm 11: BCC adjustiert Europa
  
- Diagramm 12: BCC nicht adjustiert vor 2000
- Diagramm 13: BCC adjustiert vor 2000
  
- Diagramm 14: BCC nicht adjustiert nach 2000
- Diagramm 15: BCC adjustiert nach 2000
  
- Diagramm 16: BCC nicht adjustiert junges Alter
- Diagramm 17: BCC adjustiert junges Alter
- Diagramm 18: BCC adjustiert junges Alter (ohne Zhang et al. 2012)

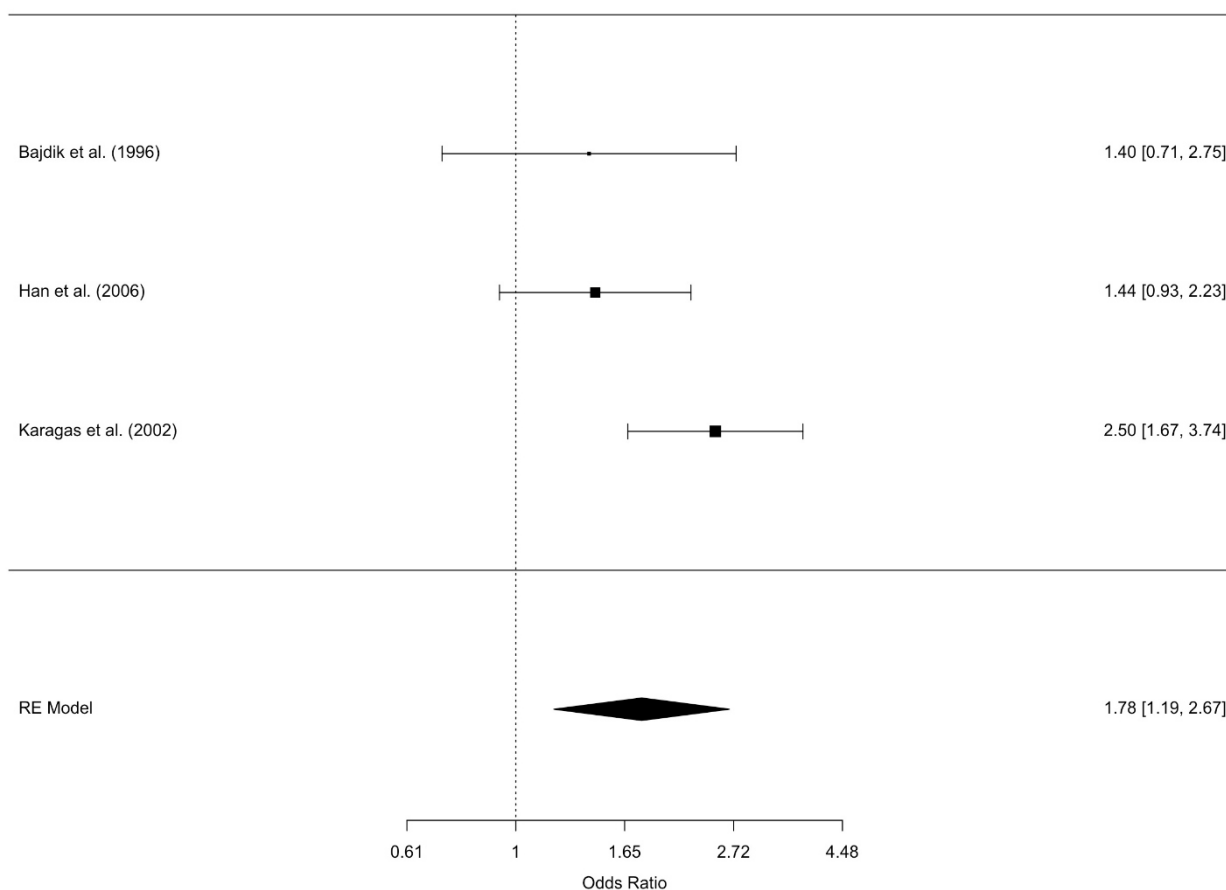
**Diagramm 5: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes BCC zu entwickeln (adjustierte Risikoschätzer) ausgeschlossen Zhang et al. 2012**

Die Analyse der Daten für „BCC adjustiert ohne Zhang et al. 2012“ ergab eine OR von 1,27 (95%KI=0,97-1,66). Nach Ausschluss der Kohorten-Studie schneidet der Diamant hier knapp die „Keine-Effekt-Linie“, das Ergebnis ist somit statistisch nicht signifikant.



**Diagramm 6: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes SCC zu entwickeln (adjustierte Risikoschätzer) ausgeschlossen Zhang et al. 2012**

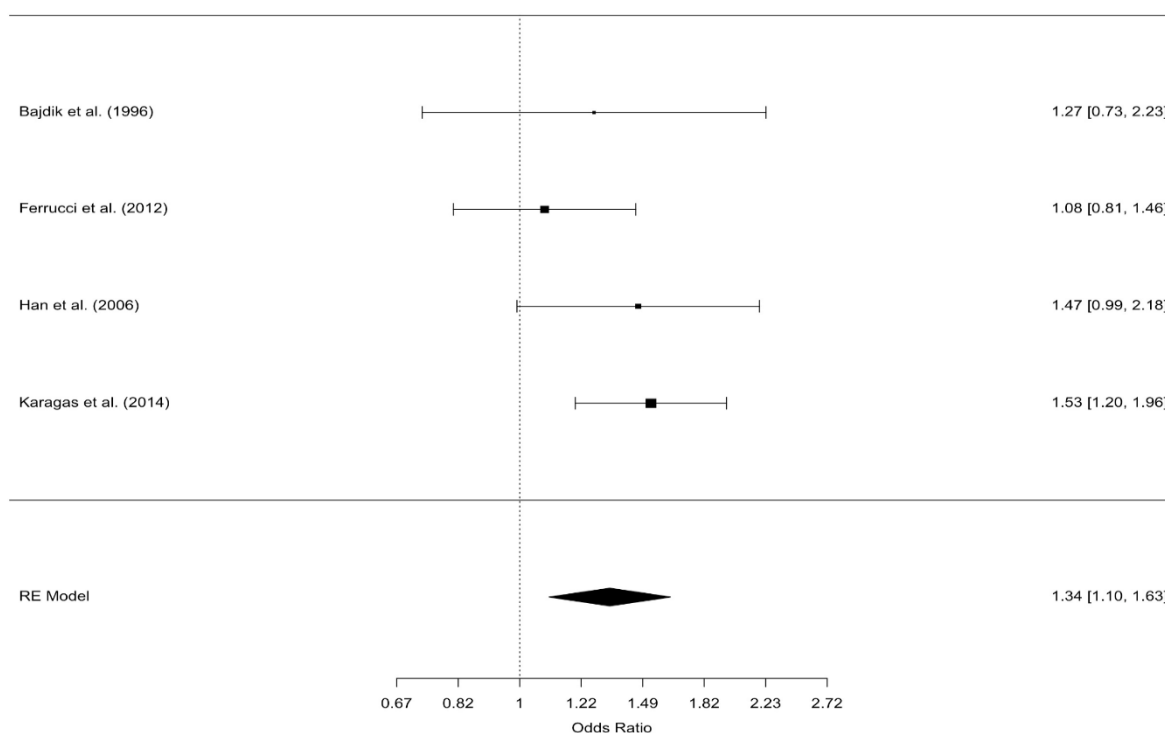
Nach Ausschluss der Kohorten-Studie blieben für diese Metaanalyse drei Studien übrig. Die Analyse der Daten für „SCC adjustiert (ohne Zhang et al. 2012)“ ergab eine Odds Ratio von 1,78 (95%KI=1,19-2,67). Somit gibt es hier einen statistisch signifikanten Unterschied.



**Diagramm 7: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes BCC zu entwickeln (nicht adjustierte Risikoschätzer) mit in Nordamerika durchgeführten Studien**

Die Sensitivitätsanalyse mit den nicht adjustierten Daten derjenigen Studien zum Basalzellkarzinoms, die in Nordamerika durchgeführt wurden, schloss vier Studien ein.

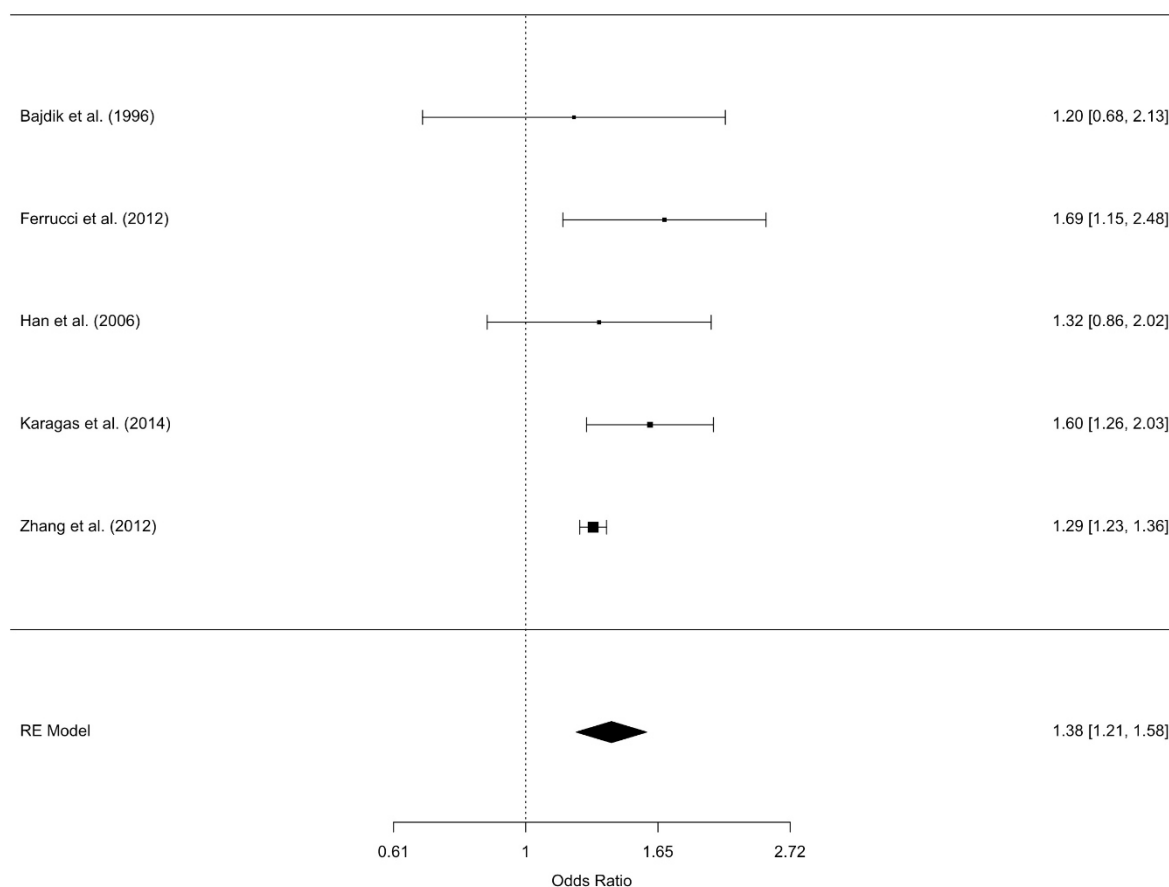
Die Analyse der Daten für „BCC nicht adjustiert Nordamerika“ ergab eine Odds Ratio von 1,34 mit einem 95%KI=1,10-1,63. Das Ergebnis ist statistisch signifikant.



**Diagramm 8: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes BCC zu entwickeln (adjustierte Risikoschätzer) mit in Nordamerika durchgeführten Studien**

Mit den adjustierten Daten aus den Studien zum Basalzellkarzinom konnten für diese Sensitivitätsanalyse fünf Studien eingeschlossen werden.

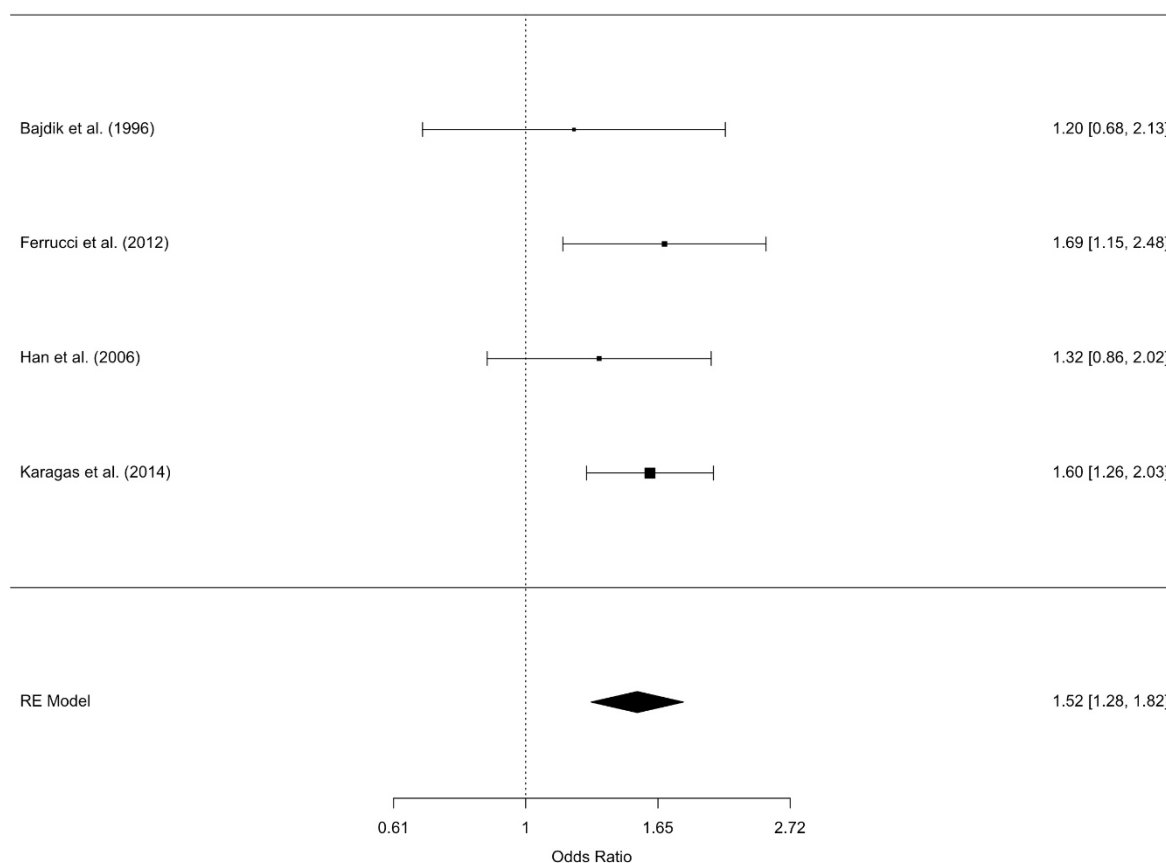
Die Analyse der Daten für „BCC adjustiert Nordamerika“ ergab eine Odds Ratio von 1,38 (95%KI=1,21-1,58). Das Ergebnis ist statistisch signifikant.



**Diagramm 9: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes BCC zu entwickeln (adjustierte Risikoschätzer) mit in Nordamerika durchgeführten Studien ohne Zhang et al. 2012**

In diese Metaanalyse flossen die Daten aus vier Studien ein.

Die Analyse der Daten für „BCC adjustiert Nordamerika ohne Zhang et al. 2012“ ergab eine Odds Ratio von 1,52 (95%KI=1,28-1,82). Das Ergebnis ist statistisch signifikant.

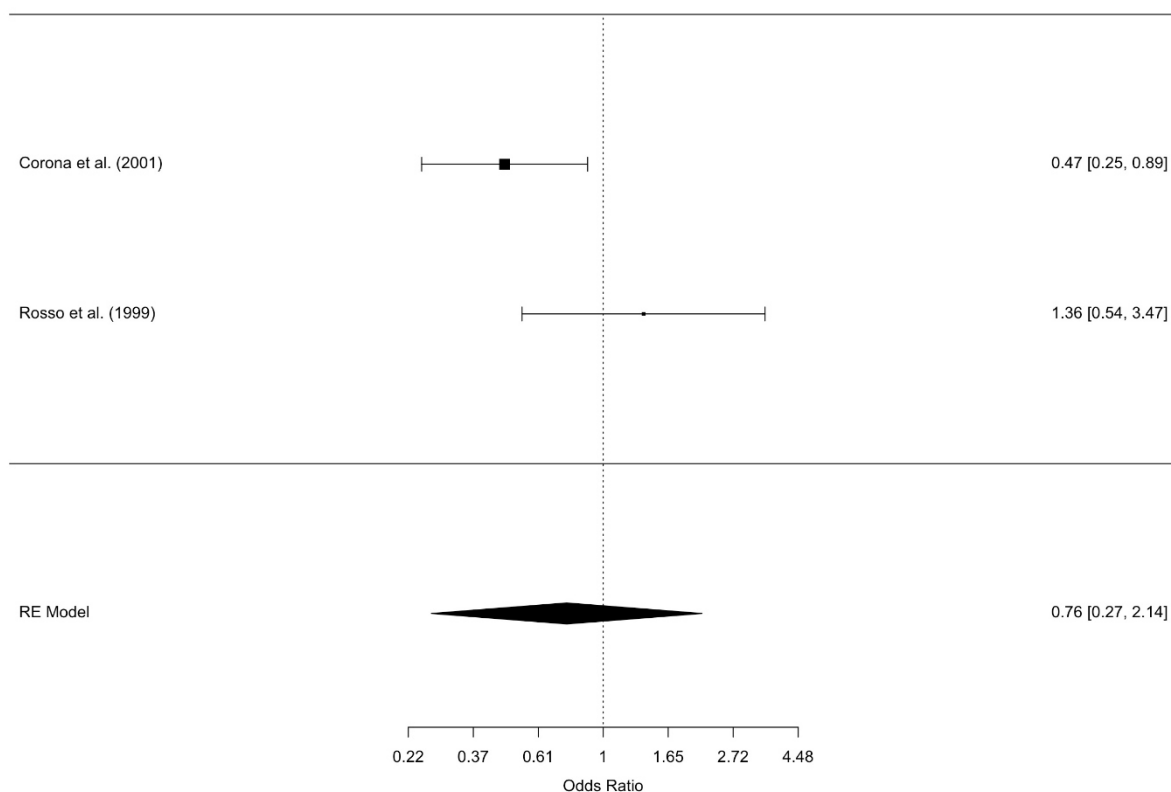




**Diagramm 10: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes BCC zu entwickeln (nicht adjustierte Risikoschätzer) mit in Europa durchgeführten Studien**

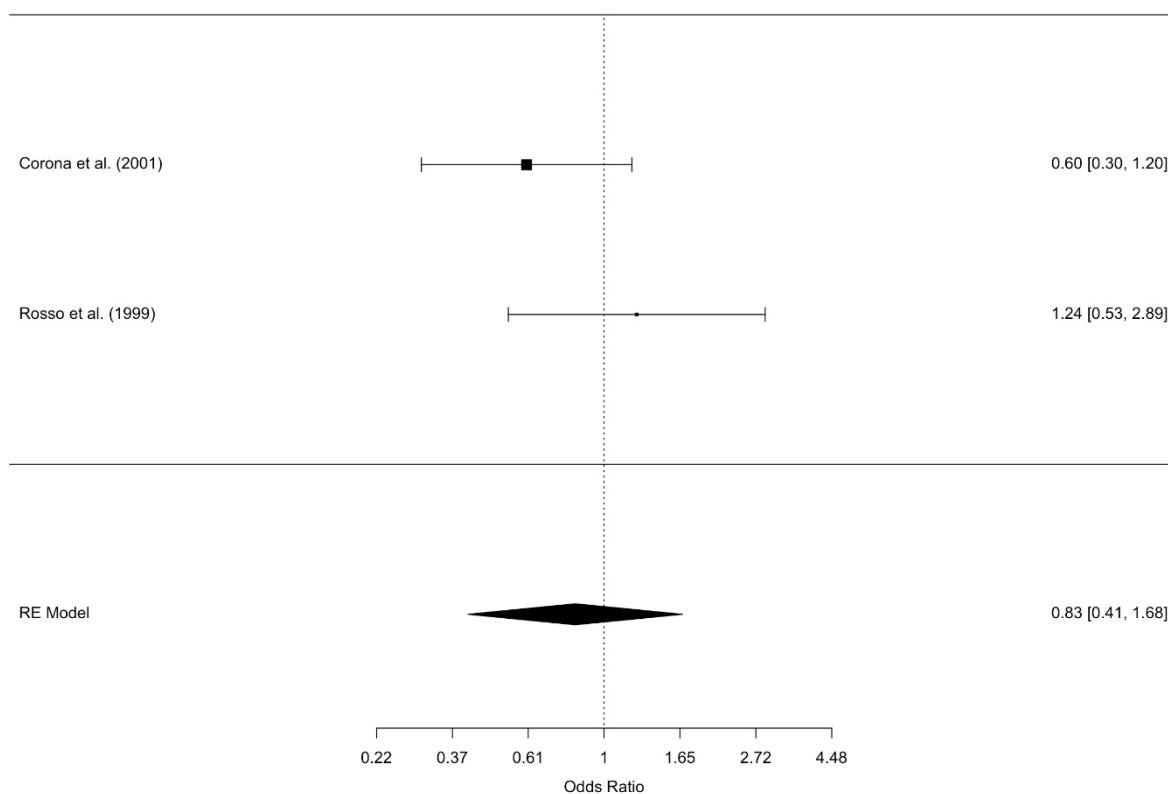
In diese Sensitivitätsanalyse konnten nur die nicht adjustierten Daten aus zwei Studien zum Basalzellkarzinom eingehen.

Die Analyse der Daten für „BCC nicht adjustiert Europa“ ergab eine Odds Ratio von 0,76 (95%KI=0,27-2,14). Dies entspricht einem statistisch nicht signifikanten Ergebnis.



**Diagramm 11: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes BCC zu entwickeln (adjustierte Risikoschätzer) mit in Europa durchgeführten Studien**

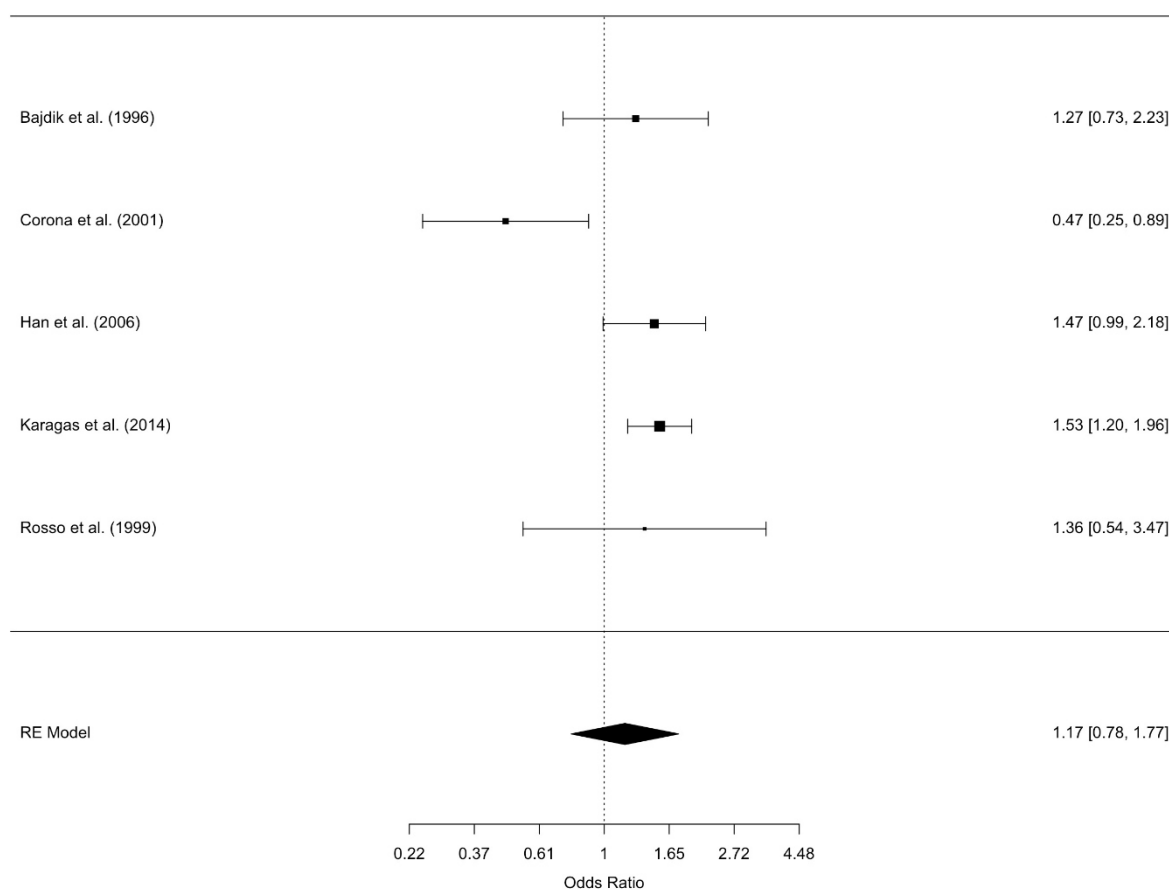
Auch die folgende Sensitivitätsanalyse mit adjustierten Werten basiert auf nur zwei Studien. Die Analyse der Daten für „BCC adjustiert Europa“ ergab eine Odds Ratio von 0,83 (95%KI=0,41-1,68). Auch hier war das Ergebnis statistisch nicht signifikant.



**Diagramm 12: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes BCC zu entwickeln (nicht adjustierte Risikoschätzer), durchgeführt mit Studien vor dem Jahr 2000**

Diese Sensitivitätsanalyse schloss fünf Studien ein.

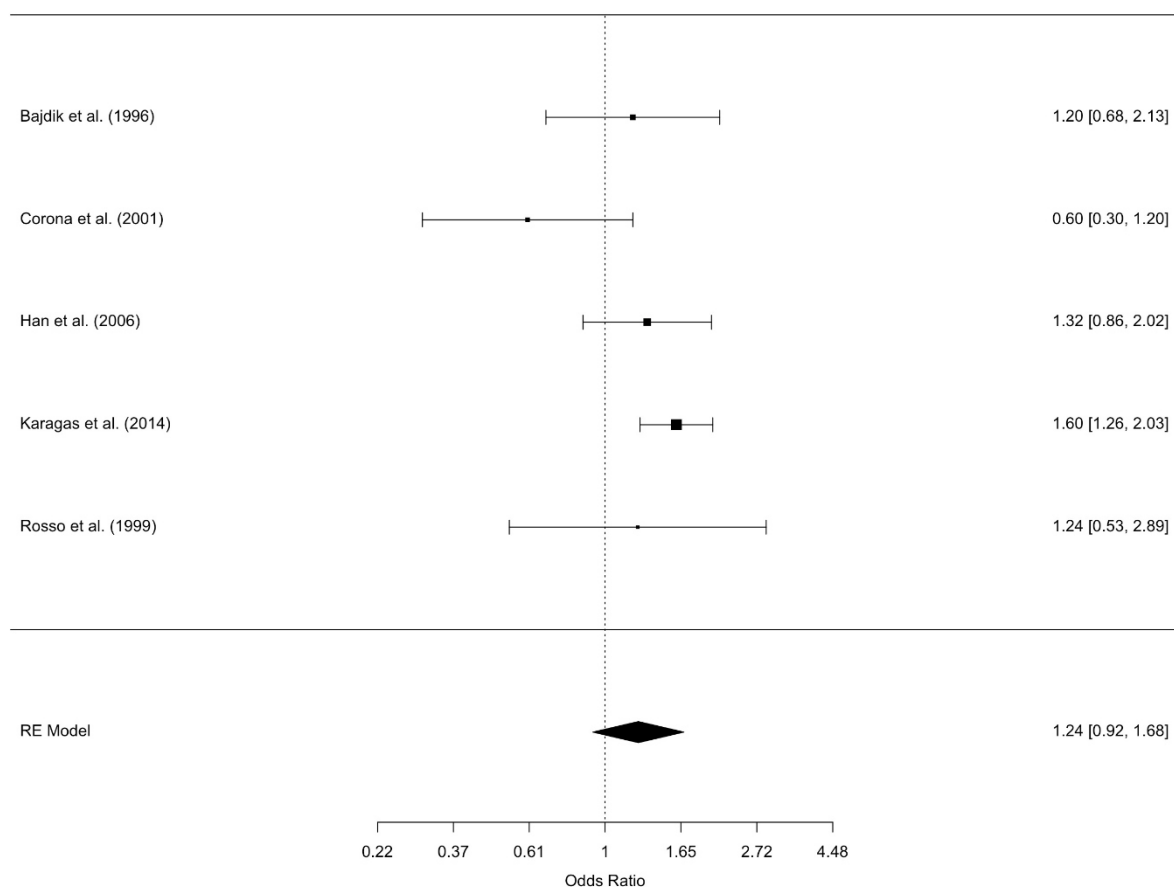
Die Analyse der Daten für „BCC nicht adjustiert vor 2000“ ergab eine Odds Ratio von 1,17 (95%KI=0,78-1,77). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant.



**Diagramm 13: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes BCC zu entwickeln (adjustierte Risikoschätzer), durchgeführt mit Studien vor dem Jahr 2000**

Die der Analyse 12 entsprechende Sensitivitätsanalyse mit adjustierten Daten schloss ebenfalls fünf Studien ein.

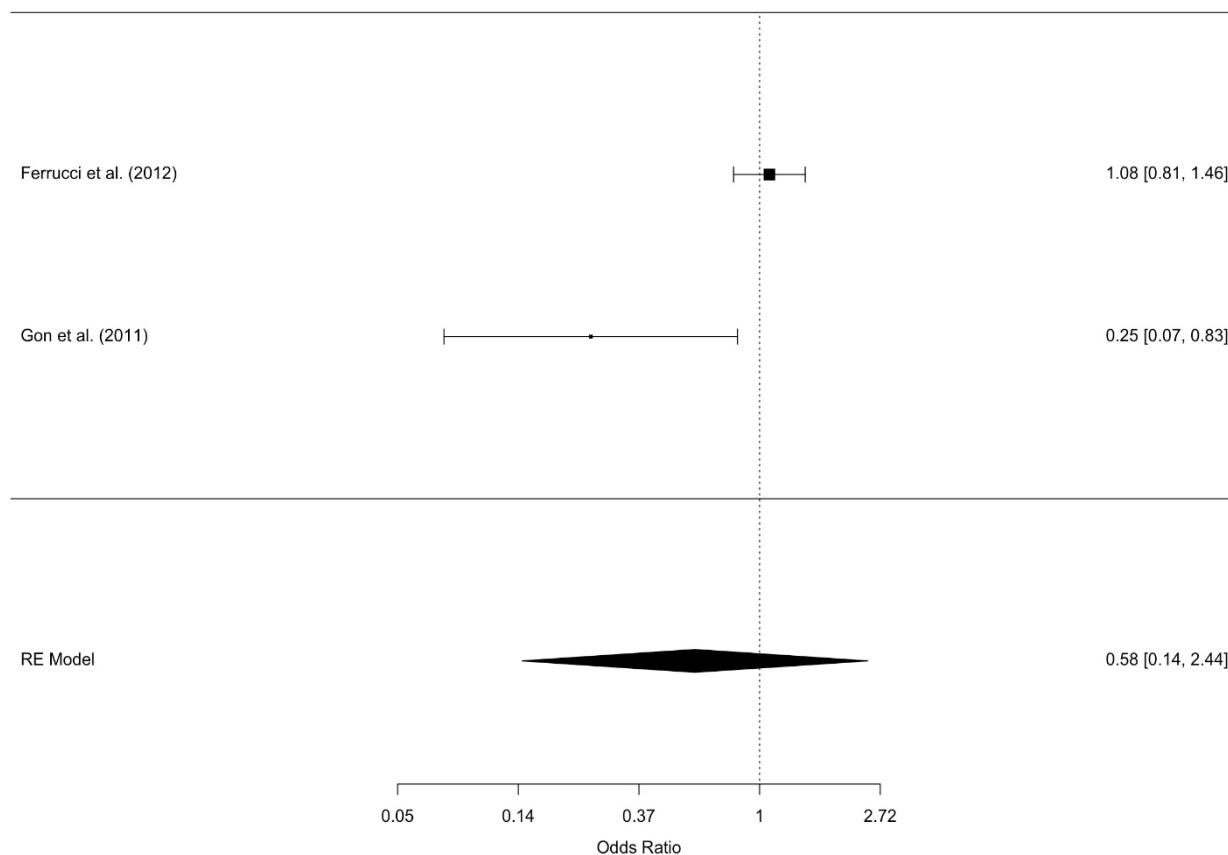
Die Analyse der Daten für „BCC adjustiert vor 2000“ ergab eine Odds Ratio von 1,24 (95%KI=0,92-1,68). Auch hier war das Ergebnis statistisch nicht signifikant.



**Diagramm 14: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes BCC zu entwickeln (nicht adjustierte Risikoschätzer), durchgeführt mit Studien nach dem Jahr 2000**

Die Sensitivitätsanalyse für die nicht adjustierten Daten zum Basalzellkarzinoms aus Studien nach dem Jahr 2000 basiert auf zwei Studien.

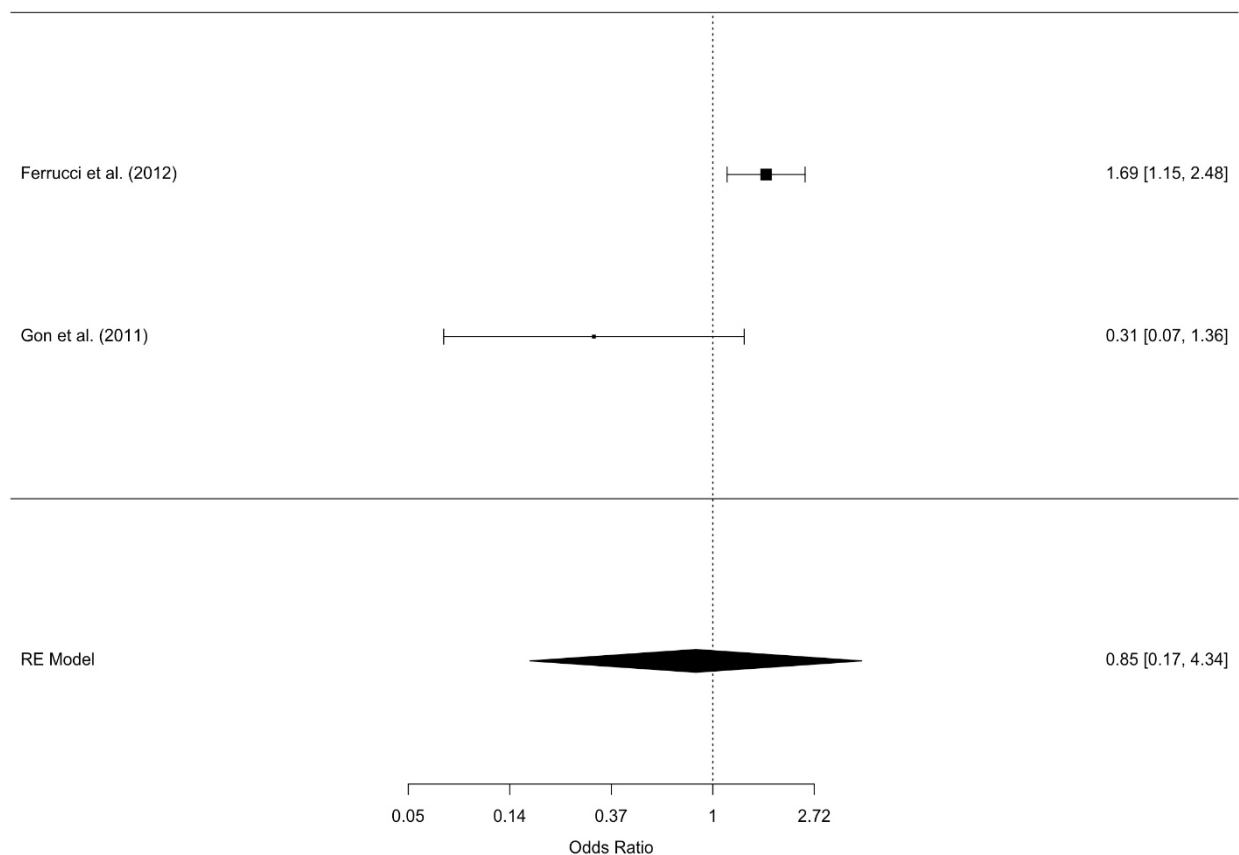
Die Analyse der Daten für „BCC nicht adjustiert nach 2000“ ergab eine Odds Ratio von 0,58 (95%KI=0,14-2,44). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant.



**Diagramm 15: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes BCC zu entwickeln (adjustierte Risikoschätzer), durchgeführt mit Studien nach dem Jahr 2000**

Die Analyse mit den adjustierten Daten aus Studien zum Basalzellkarzinom nach 2000 schloss zwei Studien ein.

Die Analyse der Daten für „BCC adjustiert nach 2000“ ergab eine Odds Ratio von 0,85 (95%KI=0,17-4,34). Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant.



Eine weitere Sensitivitätsanalyse wurde auf der Basis von denjenigen drei Studien, die auch über die Exposition künstlicher UV-Strahlung in jungen Jahren berichten, durchgeführt.

Ferrucci et al. (2012): < 16 Jahre

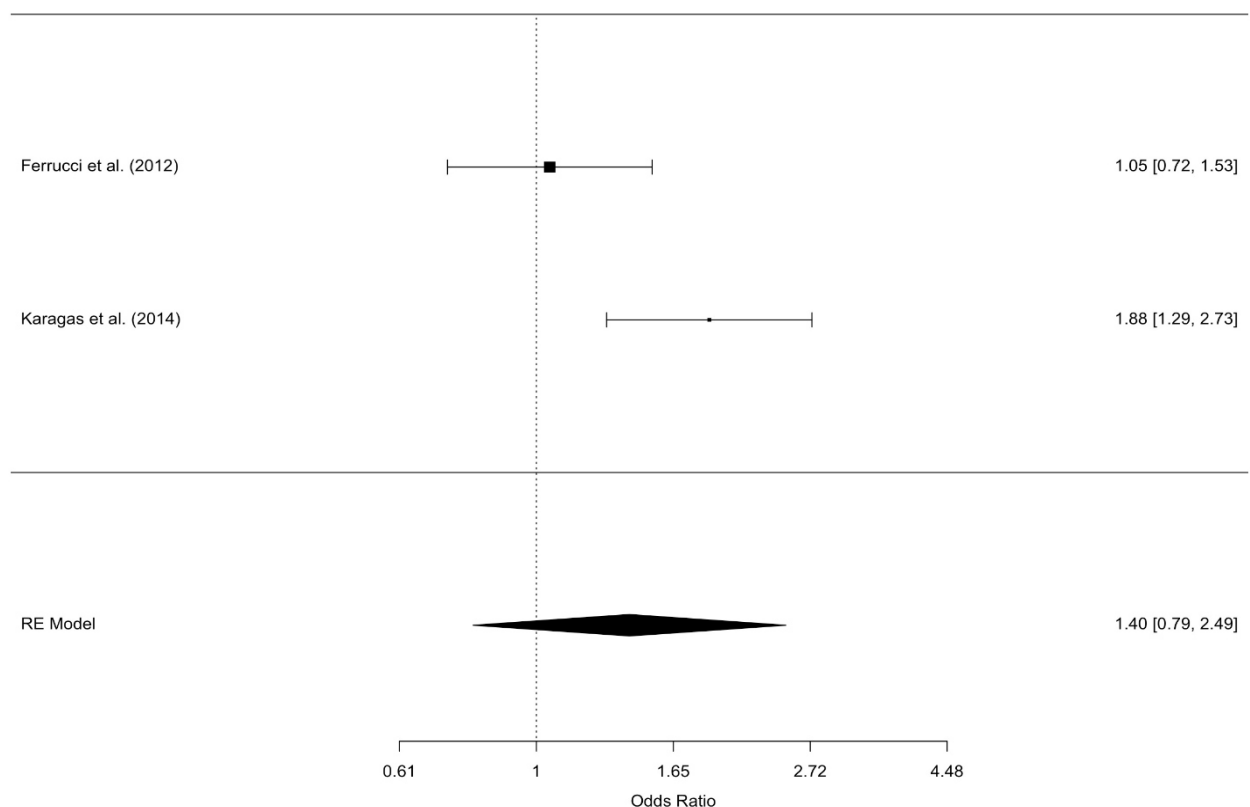
Karagas et al. (2014): < 20 Jahre

Zhang et al. (2012): *high school / college* (Alter  $\triangleq$  14-25 Jahre)

**Diagramm 16: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes BCC zu entwickeln (nicht adjustierte Risikoschätzer), durchgeführt mit Studien die über eine Exposition in jungen Jahren berichten**

In diese Metaanalyse wurden zwei Studien eingeschlossen.

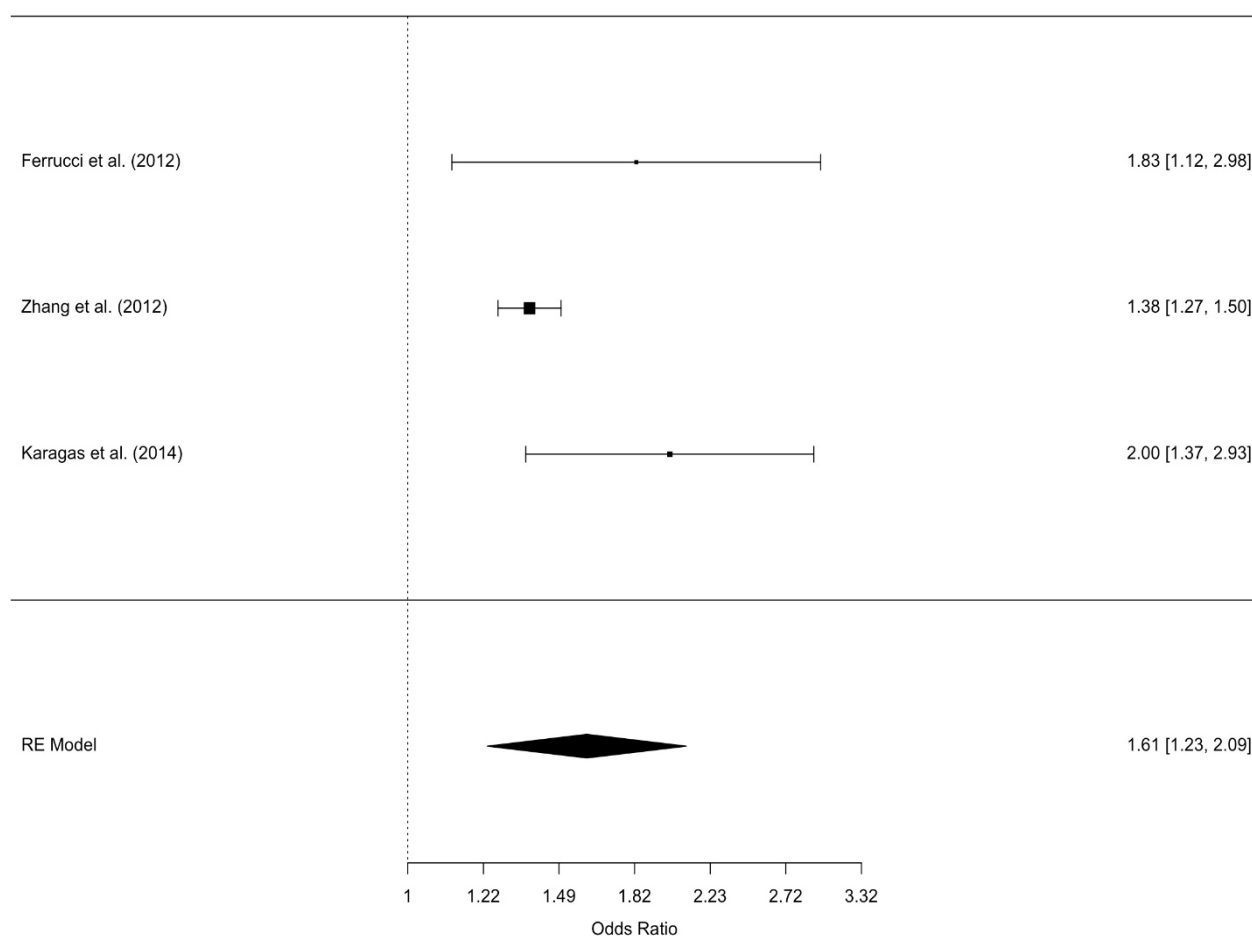
Die Analyse der Daten für „BCC nicht adjustiert junges Alter“ ergab eine Odds Ratio von 1,40 (95%KI=0,79-2,49). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant.



**Diagramm 17: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes BCC zu entwickeln (adjustierte Risikoschätzer), durchgeführt mit Studien die über eine Exposition in jungen Jahren berichten**

Für die Metaanalyse mit den adjustierten Werten wurde zusätzlich die Studie von Zhang et al. 2012 eingeschlossen.

Die Analyse der Daten für „BCC adjustiert junges Alter“ ergab eine Odds Ratio von 1,61 (95%KI=1,23-2,09). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant.

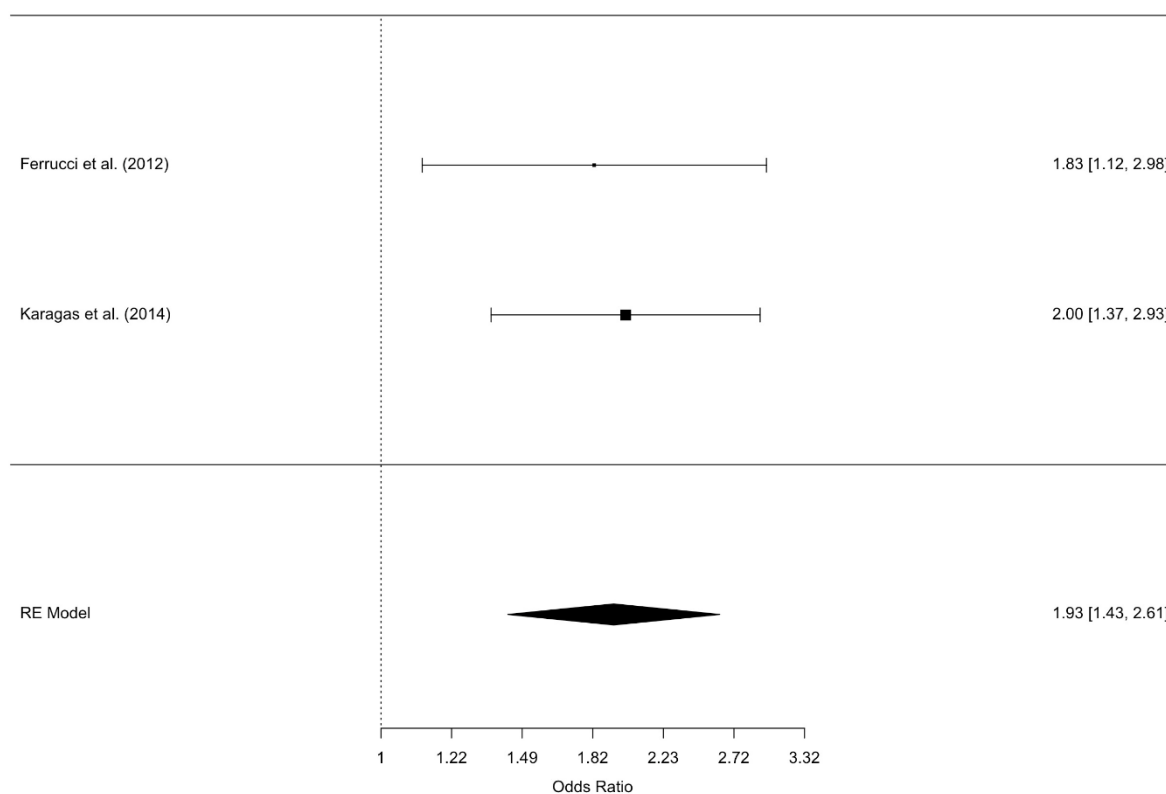




**Diagramm 18: Forest plot der Metaanalyse zum möglichen Zusammenhang der Solariumnutzung (*ever vs. never*) mit dem Risiko ein kutanes BCC zu entwickeln (adjustierte Risikoschätzer), durchgeführt mit Studien die über eine Exposition in jungen Jahren berichten ausgeschlossen der Studie Zhang et al. 2012**

Unter Ausschluss der Kohorten-Studie Zhang et al. 2012 wurde die Sensitivitätsanalyse erneut mit den zwei o.g. Studien und den adjustierten Daten durchgeführt.

Die Analyse der Daten für „BCC adjustiert junges Alter (ohne Zhang et al. 2012)“ ergab eine Odds Ratio von 1,93 (95%KI=1,43-2,61). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant.



#### 4.3.2.4 *Funnel plot* Darstellung

Um zu überprüfen, ob ein Publikationsbias die Gültigkeit der Effektschätzer beeinflusst, wurde ein *funnel plot* erstellt. Auf der x-Achse wird der logarithmierte Effektschätzer (logarithmierte Odds Ratio) dargestellt, auf der y-Achse der Standardfehler des Schätzers. Eine sich hierbei ergebende asymmetrische Abbildung deutet auf einen Publikationsbias hin (Weckmann et al. 2015). Da die Anzahl der Studien, die dieser Metaanalyse insgesamt zugrunde liegen (elf Studien), relativ niedrig ist und zu wenige Studien ( $< 10$ ) unter Umständen ungenaue Ergebnisse liefern Ergebnisse (Higgins, Green (eds), The Cochrane Collaboration 2011), wurden in der vorliegenden Arbeit lediglich die Studien über das Basalzellkarzinom einem *funnel plot* unterzogen. Allerdings sind hier aufgrund der geringen Anzahl an Studien keine verlässlichen Aussagen über eine potenzielle Publikationsverzerrung möglich.

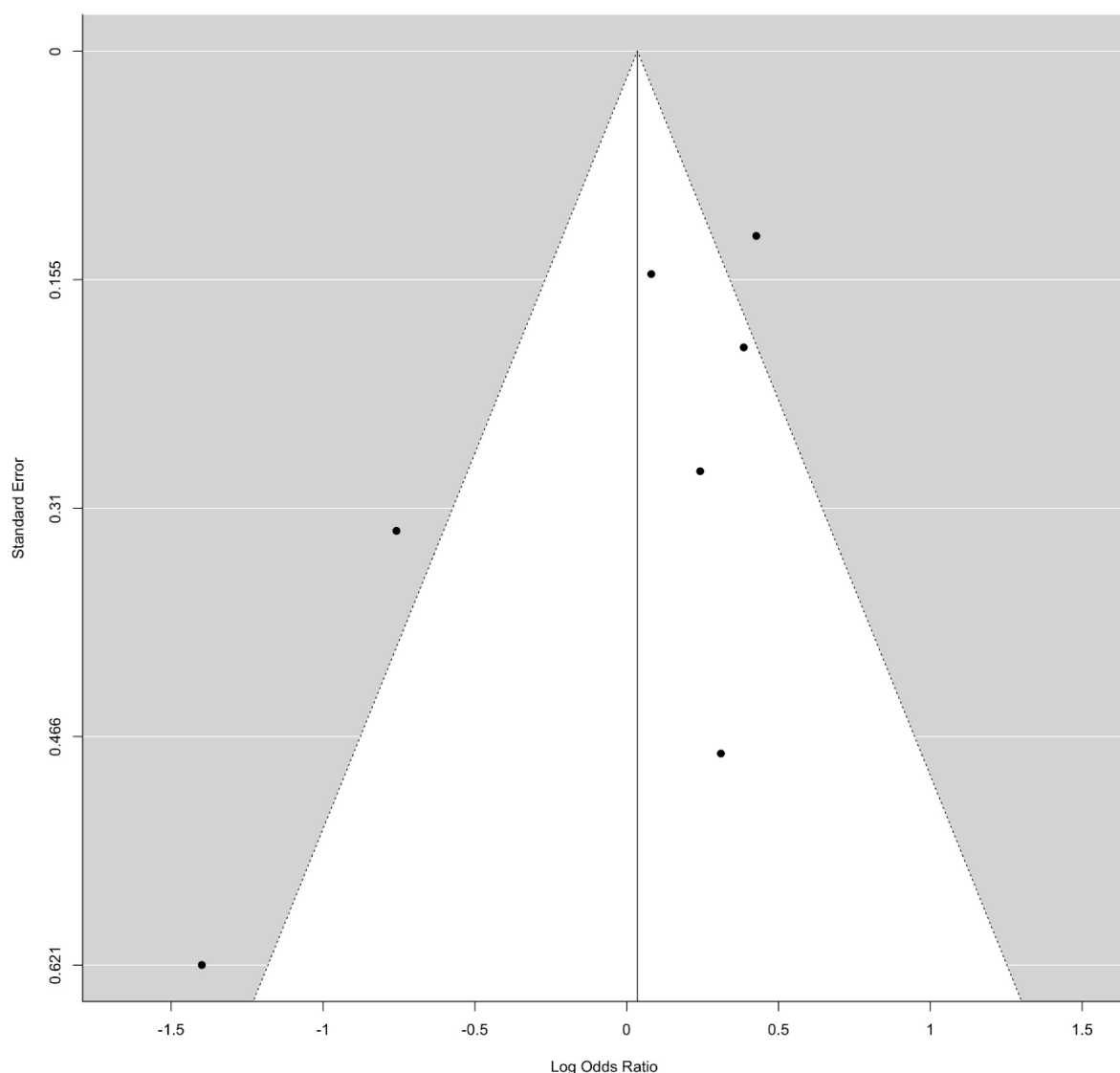


Abb. 5 Der *funnel plot* für die nicht adjustierte OR der BCC Studie

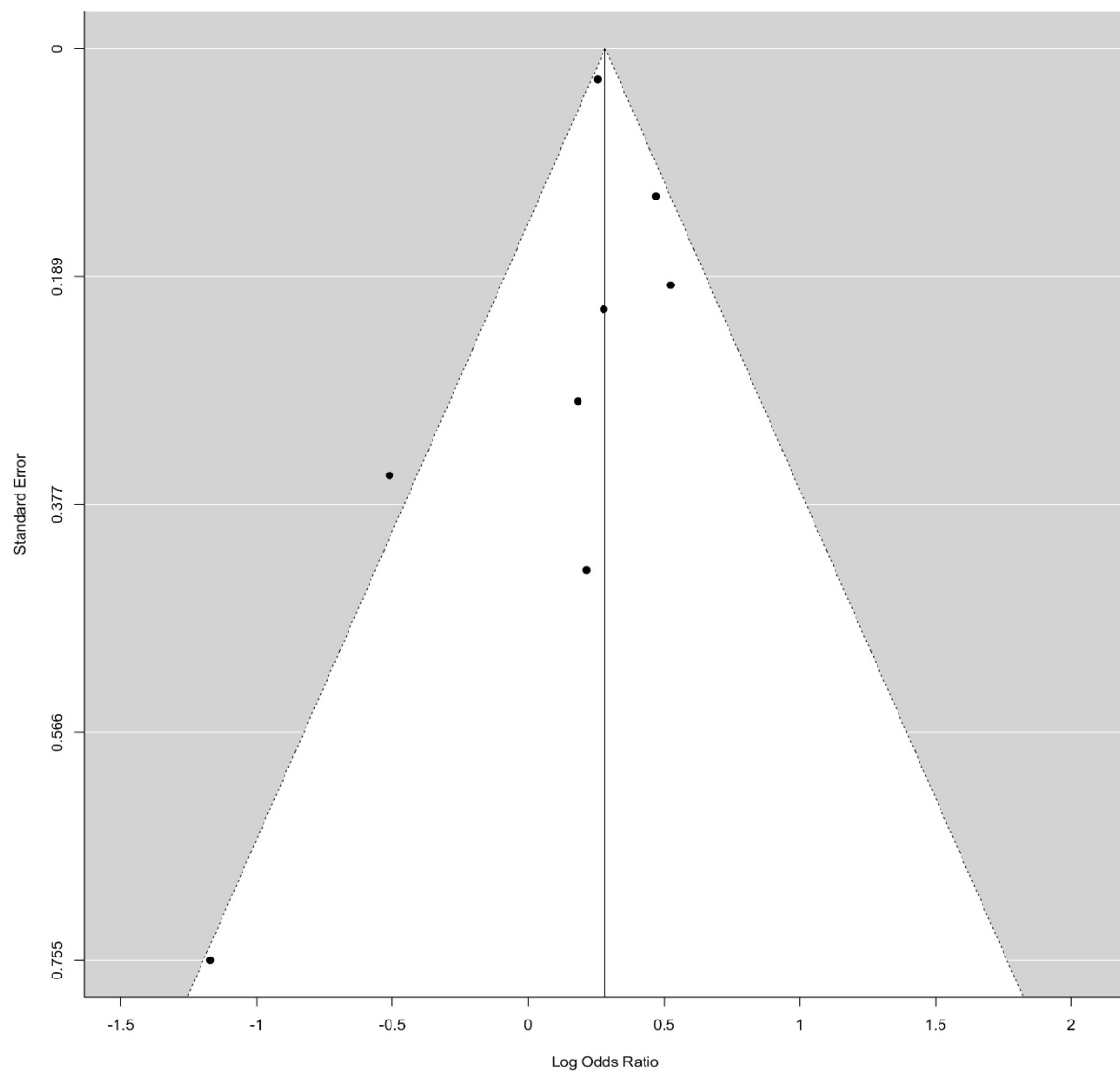


Abb. 6 Der *funnel plot* für die adjustierte OR der BCC Studien

Die Summe aller Studien und die Risikoschätzungen mit den durchgeführten Subgruppenanalysen werden in Tabelle 7 aufgezeigt.

Tabelle 7: Risikoeinschätzung auf der Basis der Subgruppenanalyse

	Anzahl Studien	Anzahl Teilnehmer	Anzahl Fälle	Nicht adjustierte OR (95%KI)	I <sup>2</sup>	Anzahl Studien adjustiert	Anzahl Fälle adjustiert	adjustierte OR (95%KI)	I <sup>2</sup>
Ever / Never Exposition									
	11	86.464	9.207						
<b>Studien design</b>									
Fall-Kontroll Kohorte	10	12.970	3.298						
	1	73.494	5.909						
BCC	7 (nicht adj.)		1.955	1,04(0,71,1,52)	77,62%	8	7.461	1,33(1,17,1,50)	20,82%
						- ohne Zhang		1,27(0,97,1,66)	47,44%
SCC	5 (nicht adj.)		1.255	1,50(1,21,1,86)	0,01%	4	1.151	1,67(1,28,2,18)	47,69%
						- ohne Zhang		1,78(1,19,2,67)	50,83%
Geografische Region: Nordamerika									
BCC	4		1.542	1,34(1,10,1,63)	25,65%	5	7.048	1,38(1,21,1,58)	31,08%
						- ohne Zhang		1,52(1,28,1,82)	0,00%
Europa									
BCC	2		286	0,76(0,27,2,14)	70,77%	2	286	0,83(0,41,1,68)	40,89%
Jahr der Rekrutierung ≤ 2000	5		1.452	1,17(0,78,1,77)	72,27%	5	1.452	1,24(0,92,1,68)	46,03%

BCC ≥2000 BCC	2		503	0,58(0,14,2,44)	81,37%	2	503	0,85(0,17,4,34)	78,85%
Verzerrungs- risiko BCC niedrig ≥ 5 hoch < 5 SCC niedrig ≥ 5 hoch < 5	7 1 4 1								
Exposition im jungen Alter									
BCC	2		1,033	1,40(0,79,2,49)	78,51%	3	6.539	1,61(1,23,2,09)	55,71%
						-ohne Zhang		1,93(1,43,2,61)	0,00%

## 5. Diskussion

Der menschliche Körper ist sowohl natürlicher als auch künstlicher UV-Strahlung in unterschiedlicher Dosierung ausgesetzt. Es wird allgemein davon ausgegangen, dass ultraviolette Strahlung eine der Hauptursachen bei der Entstehung von Hautkrebs, einer häufig unterschätzten Krebsform, ist (Costantino et al. 2006). Da die UV-Strahlung DNS-Schäden, genetische Mutationen, Immunsuppression und oxidativen Stress – alles Faktoren, die zur Entstehung von Hautkrebs beitragen – verursacht, ist sie einer der bedeutendsten Umweltrisikofaktoren für die Haut (Photokarzinogenese) (Fritsch, Schwarze 2018, S. 101). Es gilt als erwiesen, dass so wohl die UV Strahlung in Solarien als auch die natürliche UV Strahlung beim Menschen Krebserkrankungen auslösen kann (Baldermann 2016). Die *International Agency for Research on Cancer* (IARC) hat deshalb sowohl für die natürliche als auch die künstlich erzeugte UV-Strahlung – UV-Strahlung der Wellenlänge 100 bis 400 Nanometer (nm) – als für den Menschen krebserregend eingestuft (IARC 2006a, 2006b). Wie schon in der Einleitung erwähnt (vgl. 2.4.1), werden drei verschiedene Typen ultravioletter Strahlung unterschieden: UV-A, UV-B und UV-C (Narayanan et al. 2010). Die Studien von Ting et al. (2007) und Boniol et al. (2012) zeigten, dass die Strahlung in modernen Solarien fast ausschließlich UV-A-Strahlung ist; nur 5% der Strahlung ist UV-B. Aus der bisherigen Forschung ist bekannt, dass vor allem die UV-B Strahlung (280-315 nm) sowohl die Entstehung von weißem als auch schwarzem Hautkrebs begünstigt, dabei ist das maligne Melanom die aggressivste Form von Hautkrebs. Labor und Tierversuche sprechen allerdings dafür, dass auch die UV-A Strahlung (315-400nm) an der Entstehung von Hautkrebs beteiligt sein kann. (Reichrath / Rass 2014; Mason / Reichrath 2013).

Um das gesundheitliche Risiko für die Solariumnutzer zu minimieren - laut dem Bundesfachverband für Besonnung hat sich jeder vierte Deutsche schon einmal ins Solarium gelegt (Kallenborn 2018) -, wurde in Deutschland zunächst ein freiwilliges Zertifizierungsverfahren für Sonnenstudios eingeführt (Baldermann 2016). Von 2004 bis 2010 konnten sich Sonnenstudios freiwillig nach Kriterien des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) zertifizieren lassen. Das freiwillige Zertifikat lief 2011 aus, am 1. Januar 2012 trat die „Verordnung zum Schutz vor schädlichen Wirkungen künstlicher ultravioletter Strahlung“ im Sinne einer Rechtsverordnung für Solarien basierend auf dem „Gesetz zum Schutz vor nicht-ionisierender Strahlung bei der Anwendung am Menschen“ (NiSG 2009) in Kraft. Der zentrale Aspekt des NiSG ist das Verbot der Solariumnutzung für Minderjährige, weiterhin werden Anforderungen an Geräte, Fachpersonal, Schulungen und Dokumentation geregelt. Auch international werden zunehmend Regulierungen zur kommerziellen Nutzung von Solarien eingeführt (Baldermann 2016).

In diesem systematischen Review und der anschließenden Metaanalyse geht es darum, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Solariumnutzung und dem Auftreten von weißem Hautkrebs aufzudecken. Unser Ziel war es, die Studienlage und die bereits vorliegenden Ergebnisse erneut zu sichten, weitere, bis zum 31. Dezember 2016 (Stichtag) erschienene Studien zu finden und eine neue Analyse der Daten vorzunehmen.

Wir schlossen in unsere Arbeit elf Studien mit insgesamt 9207 Fällen von weißem Hautkrebs ein. Von diesen elf Studien flossen acht Studien in die Metaanalyse für das Basalzellkarzinom ein. Darunter befanden sich eine Kohortenstudie und sieben Fall-Kontroll-Studien. Sechs Studien flossen in die Metaanalyse für das Plattenepithelkarzinom ein, darunter befanden sich ebenfalls eine Kohortenstudie sowie fünf Fall-Kontrollstudien. Es konnte festgestellt werden, dass es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von weißem Hautkrebs bei Nutzung des Solariums gibt. Eine Assoziation bei „ever Solarium-Exposition“ war beim Plattenepithelkarzinom deutlicher gegeben als beim Basalzellkarzinom. (SCC: OR von 1,67 (95%KI=1,28-2,18), BCC: OR von 1,33 (95%KI=1,17-1,50).) Es muss allerdings betont werden, dass es sich hierbei um eine Assoziation, jedoch nicht um eine Kausalität handelt.

Bereits in früheren Metaanalysen wurde auf das potenzielle Risiko und die zugrunde liegende Assoziation zwischen Hautkrebs und einer Solariumnutzung hingewiesen. Dabei wurde sowohl die Assoziation zwischen der Solarium-Exposition und dem malignen Melanom, als auch – wenn auch in geringerem Umfang – die Assoziation zwischen Solarium-Exposition und weißem Hautkrebs untersucht.

Daher wurde das Thema 2006 in einer groß angelegten, einflussreichen Studie der *International Agency for Research on Cancer* (IARC 2006a, 2006b) mit Bezug auf verschiedene Arten von Hautkrebs diskutiert; eine ähnliche Studie von Wehner et al. von 2012 befasste sich dann ausschließlich mit der Frage des Risikos zwischen Solariumnutzung und dem Auftreten von weißem Hautkrebs.

In einigen Punkten unterscheidet sich die vorliegende Metaanalyse allerdings von den o.g. Arbeiten zum weißen Hautkrebs (IARC 2006a, 2006b, Wehner et al. 2012):

- Alle Ergebnisse wurden sowohl mit den adjustierten als auch den Rohdaten berechnet.
- Gegenüber der Metaanalyse von Wehner et al. (2012) konnten wir zum einen eine neuere Studie (Karagas et al. 2014) in unsere Arbeit miteinbeziehen, zum anderen



schlossen wir die Studie von Aubry et al. (1985) aus der adjustierten Metaanalyse aus, da uns die Adjustierung aufgrund der geringen Anzahl an Probanden als zu unsicher erschien. Außerdem schien uns die Aussagekraft des Gesamtschätzers mit dem zu großen Konfidenzintervall von 7,86 (95%KI=0,87-71,42) (vgl. Diagramm 2 (Plattenepithelkarzinom nicht adjustiert) zu gering zu sein.

- Da es bei den eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien und der Kohorten-Studie (Zhang et al. 2012) zu unterschiedlichen Adjustierungen und damit zwangsläufig zu Heterogenität kam, wurde in der vorliegenden Studie zur Berechnung der Risikoschätzwerte das *random-effects*-Modell gewählt. Zusätzlich wurde die Qualität jeder Studie anhand des modifizierten *Newcastle-Ottawa-Assessment-Scale* (MNOS) beurteilt, indem jeweils der Evidenzlevel mit dem dazugehörigen Empfehlungsgrad bestimmt wurde.
- Darüber hinaus wurden im Vergleich zu Wehner et al. (2012) weitere Subgruppenanalysen durchgeführt. Da bei der Kohortenstudie (Zhang et al. 2012) ausschließlich mit der Hazard Ratio gerechnet wurde, wurde diese Studie in alle Analysen einmal eingeschlossen und einmal ausgeschlossen.

Die Qualität der Studien wurde anhand des *Modified Newcastle Ottawa Assessment Scale* (MNOS) und eines Empfehlungsgrads des *Oxford Center of Evidence Based Medicine* eingestuft.

Der modifizierte Newcastle-Ottawa-Scale (MNOS), der unterschiedliche Bewertungskriterien beinhaltet, ist ein Hilfsmittel, um Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien zu bewerten. Um die Qualität einer Studie zu beurteilen, wird ein Sterne-Bewertungssystem benutzt, bei dem maximal neun Sterne verteilt werden können (Wells et al., zuletzt aufgerufen 31.8.2018). Was die Qualität der einzelnen Studien anbelangt, so erreichten neun der elf Studien im modifizierten *Newcastle-Ottawa-Assessment-Scale* (MNOS) fünf oder mehr der insgesamt neun erreichbaren Punkte. Nur zwei Studien (Zhang et al. 2012; Aubry et al. 1985) erreichten lediglich vier Punkte. Die Qualität einer kontrollierten Studie hängt von verschiedenen Punkten wie zum Beispiel dem Studiendesign, der Durchführung und Analyse bis hin zur klinischen Relevanz und der Berichtsqualität ab. Die Validität von Studienergebnissen kann aufgrund von systematischen Fehlern (Verzerrung/Bias) eingeschränkt sein (Buchberger et al. 2014). Anhand der erreichten Punktezahl im MNOS legten wir auch das Risiko für eine mögliche Verzerrung fest: erreichte die Studie im MNOS fünf oder mehr Punkte, war das Verzerrungsrisiko gering. Ein solch geringes Risiko an Verzerrung war bei neun Studien gegeben.

Mit dem Grad der Empfehlung nach dem *Oxford Centre of Evidence Based Medicine* werden die wissenschaftlichen Aussagen dieser Studien einem gewissen Grad der Verlässlichkeit zugeordnet. Der Empfehlungsgrad nach dem *Oxford Centre of Evidence Based Medicine* wurde für neun von elf Studien mit B angegeben. Zwei Studien erreichten den Empfehlungsgrad C. Was den Evidenzgrad (vgl. Kapitel 3.3)<sup>5</sup> anbetrifft, so gab es keine Einheitlichkeit. Von den eingeschlossenen Studien zum Basalzellkarzinom erreichten sechs Studien den Grad 3b und eine Studie den Grad 4. Bezüglich der Studien zum Plattenepithelkarzinom ergibt sich folgendes Ergebnis: hier erreichten vier Studien den Grad 3b und zwei Studien den Grad 4. Der Evidenzlevel aller elf Studien war relativ gering. Dies erklärt sich durch Einschränkungen und Unterschiede in der Adjustierung sowie durch die Tatsache, dass ausschließlich retrospektive Studien gefunden wurden. Interventionelle Studien bzw. randomisierte klinische Studien mit einem höheren Evidenzlevel konnten nicht gefunden werden.

Da die Anzahl der Studien, die dieser Metaanalyse insgesamt zugrunde liegen, relativ niedrig ist, wurden in der vorliegenden Arbeit lediglich die Studien über das Basalzellkarzinom einem *funnel plot* unterzogen. Aufgrund der geringen Anzahl an Studien sind allerdings auch hier keine verlässlichen Aussagen über eine potenzielle Publikationsverzerrung möglich.

Die hier vorgestellten Ergebnisse stimmen zum größten Teil mit den bisherigen veröffentlichten Metaanalysen von IARC (2006a, 2006b) und Wehner et al. (2012) überein. Die *International Agency for Research on Cancer*, die 2005 in Lyon eine auf nur fünf Studien basierende Metaanalyse vorstellte, kam bezüglich des Plattenepithelkarzinoms zu einem statistisch signifikanten Ergebnis mit einem relativen Risiko von 2,25 (95%KI=1,08-4,70). Das Ergebnis für das Basalzellkarzinom war bei einem relativen Risiko von 1,03 (95%KI=0,56-1,90) statistisch nicht signifikant. Gerechnet wurde jeweils nur mit den adjustierten Werten (IARC 2006a). In der Studie von Wehner et al. aus dem Jahr 2012 wurden für das Kriterium *ever vs. never* insgesamt zehn Studien eingeschlossen. Auch hier wurde nur mit den adjustierten Werten gerechnet. Das Ergebnis für das Basalzellkarzinom war mit einer Odds Ratio von 1,29 (95%KI=1,08-1,53) statistisch signifikant. Auch die Ergebnisse zum Plattenepithelkarzinom erreichten mit einer Odds Ratio von 1,67 (95%KI=1,29-2,17) ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für die vorliegende Metaanalyse (vgl. 4.3.2) ergibt sich für die Rohdaten insgesamt eine OR von 1,04 (95%KI=0,71-1,52) für das Basalzellkarzinom und eine OR von 1,50 (95%KI=1,21-

---

<sup>5</sup> Evidenzlevel: Grad 3b: einzelne Fall-Kontroll Studie; Grad 4: Fallserien, schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien ( <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> )

1,86) für das Plattenepithelkarzinom (vgl. Tabelle 8). Damit zeigt die Analyse eine statistisch signifikante schwache Assoziation zwischen künstlicher UV-Strahlung und dem Plattenepithelkarzinom, im Falle des Basalzellkarzinoms war das Ergebnis statistisch hingegen nicht signifikant. Für die adjustierten Daten ergab die Metaanalyse für das Plattenepithelkarzinom eine OR von 1,67 (95%KI=1,28-2,18) und für das Basalzellkarzinom von 1,33 (95%KI=1,17-1,50). Damit sind die Daten hinsichtlich der Assoziation zwischen künstlicher UV-Strahlung und dem Auftreten beider Karzinomtypen statistisch signifikant.

	Adjustierte Daten	Nicht adjustierte Daten
BCC	1,33 (95%KI=1,17-1,50)	*1,04 (95%KI=0,71-1,52)
SCC	1,67 (95%KI=1,28-2,18)	1,50 (95%KI=1,21-1,86)

\*  $\triangleq$  nicht signifikant

Tabelle 8 : Odds ratio der adjustierten und nicht adjustierten Daten für BCC und SCC

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Arbeiten der IARC (2006a, 2006b) und Wehner et al. (2012) sowie die eigenen Ergebnisse zu den adjustierten Daten. Die Daten von Wehner et al. (2012) und diejenigen der vorliegenden Studie sind weitgehend deckungsgleich.

	IARC 2006a	Wehner et al. 2012	Eigene Ergebnisse
BCC	1,03 (95%KI=0,56-1,90)	1,29 (95%KI=1,08-1,53)	1,33 (95%KI=1,17-1,50)
SCC	1,25 (95%KI=1,08-4,70)	1,67 (95%KI=1,29-2,17)	1,67 (95%KI=1,28-2,18)

Tabelle 9: Vergleichende Odds ratio des IARC 2006a, Wehner et al. 2012 und der vorliegenden Metaanalyse für BCC und SCC (adjustiert)

Obwohl die Studie von Aubry et al. (1985) in die vorliegende Analyse mit den adjustierten Werten für das Plattenepithelkarzinom anders als bei Wehner et al. (2012) nicht miteinbezogen wurde, ergab sich das nahezu gleiche Ergebnis wie bei Wehner et al. (2012). Dies kann daran liegen, dass die ausgeschlossene Studie aufgrund der sehr geringen Fallzahl und des sehr großen Konfidenzintervalls eine vergleichsweise geringe Aussagekraft hat.

Auch was das Basalzellkarzinom anbelangt sind unsere Ergebnisse und die von Wehner et al. (2012 mit den adjustierten Werten annähernd gleich. In der vorliegenden Analyse wurde allerdings ein etwas höherer statistisch signifikanter Wert erreicht. Dies könnte daran liegen,

dass in die Berechnung der vorliegenden Studie die Ende 2016 aktuellste Arbeit von Karagas et al. aus dem Jahr 2014 einbezogen wurde, die mit einer Odds Ratio von 1,60 (95%KI=1,3-2,1) ein deutliches statistisch signifikantes Ergebnis hatte.

Zusätzlich stellten Wehner et al. (2012) zwei Subgruppenanalysen an, wobei eine dieser Subgruppenanalysen auf Studien basiert, die über hochdosierte künstliche UV-Strahlung (*high dose exposure*) berichteten. Hier wurden vier Studien einbezogen: neben Zhang et al. 2012 (4 *exposures per year*) und Ferrucci et al. 2012 (6 - 26 *years of regular exposure*) auch Bakos et al. 2011 (*regular use of tanning beds in lifetime*) (vgl. 4.1.2.) und Walther et al. 2004 (> 5 *exposures per year*) (vgl. 4.1.2.). Da meiner Meinung nach die einzelnen Parameter schwer vergleichbar und zu heterogen sind, als dass man sie in einer Analyse hätte zusammen betrachten können, wurde der Faktor „Häufigkeit der Exposition“ in der vorliegenden Studie nicht weiter berücksichtigt.

Für die andere Subgruppenanalyse *young age at exposure to indoor tanning* hingegen, die Wehner et al. (2012) unter anderem auch für das Basalzellkarzinom berechneten, wurde in der vorliegenden Analyse für die adjustierten Werte des Basalzellkarzinoms ein annähernd gleiches statistisch signifikantes Ergebnis erreicht:

	Wehner et al. 2012	Eigene Ergebnisse
BCC adjustiert junges Alter	1,40 (95%KI=1,29-1,52)	1,61 (95% KI=1,23-2,09)

Tabelle 10: Vergleichende Odds ratio der vorliegenden Metaanalyse mit Wehner et al. 2012

Der Unterschied in den Ergebnissen mag auch hier daran liegen, dass in die vorliegende Analyse die neuere Studie von Karagas et al. (2014) eingeflossen ist.

Dieses damit nun in zwei Metaanalysen festgestellte Ergebnis lässt vermuten, dass es in der Tat eine Beziehung zwischen einer kritischen Expositionsdauer in jungen Jahren und dem Auftreten von Basalzellkarzinomen gibt. Obwohl dieses Ergebnis die Frage nach dem Dosis-Antwort-Effekt aufwirft, sollte bei der Suche nach einer Antwort berücksichtigt werden, dass es erst kürzlich in vielen Ländern zu strengeren Auflagen bezüglich der Solariumnutzung – insbesondere hinsichtlich der Nutzung durch Minderjährige – gekommen ist, und dass die Technik über die Jahre hinweg insgesamt verbessert wurde (Burgard et al. 2018). Aufgrund der Tatsache, dass in den der eigenen Analyse zugrundeliegenden Studien der Hauptparameter *ever vs. never* war und daher keine Aussagen über die Anwendungsdauer bzw. die Häufigkeit der Solariumnutzung getroffen wurden, kann keine verlässliche Aussage

über eine Schwellendosis gemacht werden. Zusätzlich blieb bei allen eingeschlossenen Studien der Faktor „natürliche Sonneneinstrahlung“ (Freizeit, Beruf) unberücksichtigt.

Vergleicht man die vorliegende Analyse mit den Metaanalysen des IARC (2006a, 2006b) und der von Wehner et al. (2012) kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse unserer Analyse mit denen der o.g. früheren Studien vergleichbar sind. Obwohl in die vorliegende Metaanalyse eine neuere Studie (Karagas et al. 2014) eingeflossen ist, andere hingegen ausgeschlossen wurden, konnte ein erhöhtes Risiko für ein Plattenepithelkarzinom und ein leicht erhöhtes Risiko für ein Basalzellkarzinom bei künstlicher UV-Strahlung bestätigt werden.

Im Gegensatz zu Wehner et al. (2012) und der Studie der IARC (2006a, 2006b) wurden in der vorliegenden Metaanalyse noch eine Reihe weiterer Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen im Vergleich zu den genannten Studien teilweise differenziertere Ergebnisse gewonnen werden konnten. So wurden zum Beispiel alle Analysen auch mit den Rohdaten (crude Odds Ratio) durchgeführt. Da die Studien hinsichtlich der unterschiedlich adjustierten Risikoschätzwerte zu Heterogenität neigten, wurde entschieden, auch die nicht adjustierten Werte in einer Analyse zusammenzufassen und damit die Vergleichbarkeit zu verbessern. Bezüglich der Rohdaten war das Ergebnis für das Basalzellkarzinom statistisch nicht signifikant (1,04 (95%KI=0,71-1,52)); für das Plattenepithelkarzinom hingegen war es statistisch signifikant (1,50 (95%KI=1,21-1,86)).

Um zu vermeiden, dass unterschiedliche Daten verglichen werden, wurde zusätzlich in allen Analysen die Kohorten-Studie von Zhang et al. (2012), deren Daten mit einer Hazard Ratio berechnet war, in unsere Auswertungen einmal miteinbezogen und einmal ausgeschlossen. Das Ergebnis für das Plattenepithelkarzinom blieb weiterhin statistisch signifikant (1,78 (95%KI=1,19-2,67)); für das Basalzellkarzinom war nach dem Ausschluss der Kohorten-Studie das Ergebnis jedoch statistisch nicht signifikant (1,27 (95%KI=0,97-1,66)).

Interessanterweise wurden in den in Europa durchgeführten Studien keine Assoziation zwischen weißem Hautkrebs und der Solariumnutzung festgestellt. Was hingegen die in Nordamerika durchgeführten Studien anbelangt, so ergibt die vorliegende Metaanalyse ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Erklärung dafür könnte sein, dass es in Europa seit 2008 eine Beschränkung der Strahlenintensität bei Solarien gibt, die in Deutschland auf 0,3 Watt/m<sup>2</sup> beschränkt ist (UV-Schutzverordnung 2011 <http://www.gesetze-im-internet.de/uvsv/3.html>). Dies entspricht einem UV-Index von 12, entsprechend der sonnenbrandwirksamen Bestrahlungsstärke bei Sonnenhöchststand (Mittagszeit) am Äquator. Vor dem Jahr 2002 lag der UV-Index bei 60 (Burgard et al. 2018). Im Gegensatz

dazu ist die Intensität in den USA unbeschränkt; häufig wird dort nur eine „maximale empfohlene Belichtungszeit“ angegeben (Burgard et al. 2018.). In Australien sind kommerziell betriebene Solarien seit 2016 sogar verboten (Cancer Council Australia <https://www.cancer.org.au> ). Als erstes Land hat Brasilien die Sonnenstudios wegen der gesundheitlichen Risiken verboten; auch die französische Verbraucher-schutzbehörde Anses hat gerade ein generelles Solarien-Verbot gefordert (Kallenborn 2018).

In der vorliegenden Metanalyse konnte in Hinblick auf die Rekrutierungszeit der Probanden keine Assoziation zwischen Solariumnutzung und einem erhöhten Risiko für weißen Hautkrebs gefunden werden. Die Analyse bezüglich der Rekrutierungszeit vor dem Jahre 2000 ergab – genau wie die Analyse im Zeitraum nach dem Jahr 2000 – ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis. Durchgeführt wurden diese Analysen, um zu evaluieren, ob eventuelle Veränderungen bei der Betreibung der Solarien oder technische Neuerungen Auswirkungen auf das Krebsrisiko haben. Da zwischen den einbezogenen Studien und den individuellen Rekrutierungszeiträumen eine erhebliche Zeitspanne lag, erschien uns diese Sensitivitätsanalyse sinnvoll.

Um zu einer angemessenen Einschätzung der vorliegenden Ergebnisse zu kommen, muss betont werden, dass es Faktoren gibt, die zu einer möglichen Überschätzung der Assoziation zwischen der Entstehung eines Basalzellkarzinoms bzw. eines Plattenepithelkarzinoms und einer Solarium-Exposition führen können:

- Zum einen betrifft dies die natürliche UV-Exposition. Dieser Faktor ist zwar schwer, ja fast unmöglich zu kontrollieren, darf aber nicht völlig ausgeblendet werden, da die gesamte UV-Exposition vor allem in der Kindheit und dem jungen Erwachsenenalter eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Hautkrebs spielt (Whiteman et al. 2001; Krickler et al. 2017). Sonnenlichtexposition, besonders Sonnenbrände in der Kindheit sind einer der wichtigsten Risikofaktoren für weißen und schwarzen Hautkrebs (Westerdahl et al. 1994, 2000; Krickler et al. 2017). Es wird angenommen, dass 25-50% der lebenslangen UV-Exposition vor dem Eintritt ins Erwachsenenalter stattfindet (Gefeller et al. 2016).
- In dieser Arbeit untersuchten wir explizit den Zusammenhang zwischen weißem Hautkrebs und Solariumexposition. Neben der Solariumexposition gibt es weitere künstliche UV-Strahlenquellen, die ebenfalls Risikofaktoren für die Entstehung von Hautkrebs darstellen. Künstliche UV-Strahlung findet zum Beispiel in der Medizin und der Biologie, aber auch in der Materialprüfung, der Elektronik, der Fotolithographie und der Kunst breite Anwendung

[www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/solarien/anwendung/anwendung\\_node.html](http://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/solarien/anwendung/anwendung_node.html) .

In nur drei der von uns ausgewerteten Studien wurde anhand des Fragebogens nach weiteren künstlichen UV-Strahlenquellen gefragt. Lediglich eine Studie (Gon et al. 2011) schloss Probanden, die zuvor aus medizinischen Gründen künstlicher UV-Strahlung ausgesetzt waren, aus der Studie aus. In acht Studien wurde nicht näher auf weitere künstliche UV-Strahlenquellen eingegangen. Für künftige Studien wäre es daher empfehlenswert, die Probandenauswahl zu spezifizieren, um zu einem homogenen Patientenkollektiv zu kommen. Dies könnte zu einer größeren Vergleichbarkeit der Ergebnisse beitragen.

- Ebenso wenig lässt sich der sogenannte *recall bias* vollständig aus einer retrospektiven Studie eliminieren. Diese Verzerrung bei Probanden, die sich nicht mehr genau an Begebenheiten erinnern können, ist eine häufige Fehlerquelle in Fall-Kontroll-Studien.

Beeinflusst werden können Analysen allerdings auch durch das Studiendesign:

- Zum einen waren die meisten der eingeschlossenen Studien Fall-Kontroll-Studien, die generell eine geringere Aussagekraft haben als fehlende interventionelle Studien. Da es jedoch eigentlich unmöglich ist, eine prospektive Studie mit dieser Fragestellung durchzuführen, haben die meisten der hier berücksichtigten Studien versucht, die entsprechenden Störfaktoren auszugleichen, um den bestmöglichen Evidenzlevel zu erreichen.
- Zum anderen gibt es immer noch zu wenig Studien zum weißen Hautkrebs, die den Faktor ‚Geschlecht‘ miteinbeziehen. Da durch einen solchen Ansatz möglicherweise ein erhöhtes Risiko innerhalb einer Population (z.B. bei Frauen) aufgezeigt werden könnte, wären solche Analysen ein Desiderat. In die vorliegende Metaanalyse wurden zwar zwei Studien mit ausschließlich weiblichen Probanden (Han et al. 2006; Zhang et al. 2012) sowie eine weitere mit ausschließlich männlichen Probanden (Bajdik et al. 1996) eingeschlossen, die Erstellung einer Subgruppenanalyse auf der Basis von lediglich drei Studien erschien uns jedoch als zu wenig aussagekräftig. Eine stärkere Berücksichtigung des Faktors ‚Geschlecht‘ wäre für künftige Studien interessant und wünschenswert. Insbesondere vor dem Hintergrund der Tatsache, dass gerade junge Frauen in den Vereinigten Staaten noch Ende der 1990er Jahre gebräunte Haut als wichtig für das äußere Erscheinungsbild ansahen, obwohl man sich der Risiken durchaus bewusst war (Robinson et al. 1997), sollte darüber nachgedacht werden, weitere Langzeitstudien durchzuführen, die, wie oben bereits

angedeutet, auch die unterschiedliche Auswirkung der Solarium-Nutzung bei Männern und Frauen betrachten.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die vorliegende Metaanalyse eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Solariumnutzung (ever vs. never) und dem Auftreten von weißem Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) aufzeigt und damit die Resultate der zuletzt veröffentlichten Metaanalysen zu diesem Thema (IARC 2006a, 2006b, Wehner et al. 2012) weitgehend bestätigen. Im Detail konnten insbesondere auf der Basis einiger zusätzlich durchgeführter Subgruppenanalysen gewisse Präzisierungen vorgenommen werden. Wie die obige Diskussion gezeigt hat, ist die Aussagekraft der Ergebnisse allerdings aufgrund der in zahlreichen Studien fehlenden Adjustierung für wichtige Störfaktoren, wie zum Beispiel die natürliche UV-Strahlung sowie den Schwierigkeiten, für diese Störfaktoren zu adjustieren, eingeschränkt. Da unter anderem auch interventionelle Studien fehlen, kann auf der Basis der bisherigen Studienlage keine Kausalität abgeleitet werden. Es wäre wünschenswert, wenn in künftigen Studien zum weißen Hautkrebs grundsätzlich mehr differenzierte Subgruppenanalysen eingeschlossen würden, in denen u.a. die unterschiedliche Auswirkung der Solariumnutzung bei Männern und Frauen sowie die Häufigkeit der Nutzung in Relation zum Auftreten von weißem Hautkrebs diskutiert wird. Ferner sind weitere Studien erforderlich, um die bislang ungeklärten Fragen zu einem möglichen kausalen Zusammenhang zwischen Solariumnutzung und Hautkrebs-Risiko zu beantworten.



## 6. Literaturverzeichnis

1. Altmeyer P (2017) Hazard Ratio. In: Altmeyers Enzyklopädie 2017 (<https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/hazard-ratio-16216> ) (zuletzt aufgerufen am 23.09.2018)
2. Asgari MM, White E, Warton EM, Hararah MK, Friedman GD, Chren MM (2011) Association of Tea Consumption and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Nutr Cancer 63 (2):314-318
3. Aubry F, MacGibbon B (1985) Risk Factors of Squamous Cell Carcinoma of the Skin. Cancer 55:907-911
4. AWMF SK2-Leitlinien 032/021: Basalzellkarzinom der Haut (2017/18)
5. AWMF S2k-Leitlinien 032/022: Plattenepithelkarzinom der Haut (2013)
6. AWMF S3-Leitlinie 032/052OL: Prävention von Hautkrebs (2014)
7. Ayhan E, Ucmak D, Akkurt Z (2015) Vascular structures in dermoscopy. An Bras Dermatol 90(4):545-553
8. Bajdik CD, Gallagher RP, Astrakianakis G, Hill, GB, Fincham S, McLean DI (1996) Non-solar ultraviolet radiation and the risk of basal and squamous cell skin cancer. B J Cancer 73: 1612-1614
9. Bakos RM, Kriz M, Mühlstädt M, Kunte C, Ruzicka T, Berking C (2011) Risk factors for early-onset basal cell carcinoma in a German institution. Eur J Dermatol 21 (5): 705-709
10. Baldermann C (2016) UV protection in practice – sunbed regulation. UMID 2:5-10
11. Bartram, CR (2010) Genetische Grundlagen der Kanzerogenese. In: Hiddemann W, Bartram CR (eds) Die Onkologie. Springer, Heidelberg, pp. 68-127
12. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S (2012) Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis BMJ 345:e4757

13. Boyd AS, Shyr Y, King LE (2002) Basal cell carcinoma in young women: An evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol* 46 (5):706-709
  
14. Brantsch KD, Meisner C, Schönfish B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, Breuninger H (2008) Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 9 (8):713-720
  
15. Buchberger B, von Elm E, Gartlehner G, Huppertz H, Antes G, Wasem J, Meerpohl JJ (2014) Assessment of risk in bias in controlled studies. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57 (12) 1432-1438
  
16. Burgard B, Schöpe J, Holzschuh I, Schiekofe C, Reichrath S, Wagenpfeil S, Pilz S, Ordoñez-Mena, J, März W, Vogt T, Reichrath J (2018) Solarium use and risk for malignant melanoma: Metaanalysis and evidence medicine-based systematic review. *Anticancer Res* 38(2):1187-1199
  
17. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, Sera F, Ivarone I, Baliva G., Chinni LM, Gobello T, Mazzani C, Puddu, P, Pasquini P (2001) Risk Factors for Basal Cell Carcinoma in a Mediterranean Population. *Arch Dermatol* 137:1162-1168
  
18. Costantino D, Lowe L, Brown DL (2006) Basosquamous carcinoma – an under-recognized, high-risk cutaneous neoplasm: case study and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 59 (4):424-428
  
19. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF (2009) Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veteran Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer* 115(11):2523-2530.
  
20. DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7(3):177-188
  
21. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315 (Nr 7109):629-634

22. English DR, Armstrong BK, Kricker A, Winter MG, Heenan PJ, Randell PL (1998) Case-control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer* 77 (3):347-353
23. Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H (2012) *Dtsch Arztebl Int* 109(43):715-20
24. Ferrucci LM, Cartmel B, Molinaro AM, Leffell DJ, Bale AE, Mayne ST (2012) Indoor tanning and risk of early-onset basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 67 (4): 552-562
25. Fritsch P, Schwarz T (2018) *Dermatologie und Venerologie* 3. Aufl., Springer, Berlin.
26. Gefeller O, Uter W, Pfahlberg AB (2016) Protection from Ultraviolet Radiation during Childhood: The Parental Perspective in Bavaria. *Int J Environ Res Public Health* 13(10):1011
27. Gilbody JS, Aitken J, Green A. (1994) What causes basal cell carcinoma to be the commonest cancer? *Aust J Public Health* 18:218-221
28. Gon A, Minelli L (2011) Risk factors for basal cell carcinoma in a southern Brazilian population: a case control study. *Int J Dermatol* 50 (10):1286-1290
29. Han J, Colditz GA, Hunter DJ (2006) Risk factors for skin cancers: a nested case-control study within the Nurses' Health Study. *Int J Epidemiol* 35 (6):1514-1521
30. Hartling, L., Milne A, Hamm MP, Vandermeer W, Ansari M, Tsertsvadze A, Dryden DM (2013) Testing the Newcastle Ottawa Scale showed low reliability between individual reviewers. *J Clin Epidemiol* 66(9):982-993
31. Higgins JPT, Green S (eds) (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration Chapter 8 (<https://handbook-5-1.cochrane.org> )
32. Hoeijmakers JHJ (2001) Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 411:336-374
33. Holling H, Schmitz B (2010) *Handbuch Statistik. Methoden und Evaluation*, Hogrefe, Göttingen et al.

34. IARC (International Agency for Research on Cancer) Working group reports Vol.1 (2006a) Exposure to artificial UV radiation and skin cancer. (Lyon 27 – 29 June 2005)
35. IARC (International Agency for Research on Cancer) Working group on artificial UV light and skin cancer (2006b) The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review. *Int J Cancer* 120:1116-1122
36. Kallenborn, Danielle (2018) Toasten für die Teint. *Frankfurter Allgemeine Woche*, Nr. 47 16. November 2018, 42 - 43
37. Karagas MR, Stannard VA, Mott LA, Slattery MJ, Spencer SK, Weinstock MA (2002) Use of Tanning Devices and Risk of Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. *J Natl Cancer Inst* 94 (3):224-226
38. Karagas MR, Scot Zens M, Li Z, Stukel TA, Perry AE, Gilbert-Diamond D, Sayarath V, Stephenson RS, Barton D, Nelson HH, Spencer SK (2014) Early-Onset Basal Cell Carcinoma and Indoor Tanning: A Population-Based Study. *Pediatrics* 134:e4-e12
39. Kaskel, P, Lange U, Sander S, Huber MA, Utikal J, Leiter U, Krähn G, Meurer M, Kron M (2015) Ultraviolet exposure and risk of melanoma and basal cell carcinoma in Ulm and Dresden, Germany. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 29 (1): 134-142.
40. Kricker A, Weber M, Sitas F, Banks E, Rahman B, Goumas C, Kabir A, Hodgkinson VS, van Kemenade CH, Waterboer T, Armstrong BK (2017) Early Life UV and Risk of Basal and Squamous Cell Carcinoma in New South Wales, Australia. *Photochem Photobiol* 93(6):483-1491
41. Leiter U, Garbe C (2008) Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer- the role of sunlight. *Adv. Exp. Med. Biol* 624:89-103
42. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. (2009) "The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 6(7): e1000100 (*J Clin Epidemiol* 62(10): e1-e34)
43. Maier W, Möller HJ (2007) Metaanalysen. *Nervenarzt* 78(9):1028-1036

44. Mason RS, Reichrath J (2013) Sunlight vitamin D and skin cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 13:83-97
45. Moher, D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The prisma statement. *BMJ* 339: b2535 (*Ann Intern Med* 151(4):264-269)
46. Moll I (2016) *Duale Reihe Dermatologie*, 8. Aufl., Thieme, Stuttgart (Kindle Edition)
47. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL (2010) Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol* 49:978-986
48. NiSG 2009 = Gesetz zum Schutz vor nichtionisierender Strahlung bei der Anwendung am Menschen vom 29. Juli 2009 (BGBl. I S 2433), das zuletzt durch Artikel 5 des Gesetzes vom 8. April 2013 (BGBl. I S. 734) geändert worden ist ( <http://www.gesetze-im-internet.de/nisg/index.html> (zuletzt aufgerufen am 23.09.2018))
49. Ressing M, Blettner M, Klug SJ (2009) Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. *Deutsches Ärzteblatt* 106 (27):456-463
50. Reichrath J, Rass K (2014) Ultraviolet damage, DNA repair and vitamin D in non-melanoma skin cancer and in malignant melanoma: an update. *Adv Exp Med Biol* 810:208-233
51. Robinson JK, Rigel DS, Amonette RA (1997) Trends in sun exposure knowledge, attitudes, and behaviors: 1986 to 1996. *J Am Acad Dermatol* 37:179-186
52. Rosso S, Joris F, Zanetti R (1999) Risk of basal and squamous cell carcinomas of the skin in Sion, Switzerland: a case-control study. *Tumori* 85:435-442.
53. Telfer NR, Colver GB, Morton CA (2008) Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 159 (1):35-48.
54. Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med* 2002; 21:1559–1573.

55. Ting W, Schultz K, Cac NN, Peterson M, Walling HW (2007) Tanning bed exposure increases the risk of malignant melanoma, *Int J Dermatol* 46 (12):1253-1257
56. Vaupel P, Schaible HG, Mutschler E (2015) *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen* 7. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
57. Walter OB (2010) Konfidenzintervalle. In: Holling H, Schmitz B (2010) *Handbuch Statistik. Methoden und Evaluation*, Hogrefe, Göttingen et al., pp. 335-349
58. Weckmann G, Chenot, JF, Reber KC (2015), Metaanalysen lesen und interpretieren: eine praktische Anleitung, *Z Allg Med* 91 (11):469-473
59. Wehner MR, Shive ML, Chren M-M, Han J., Qureshi, AA, Linos E (2012) Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 345: e5909
60. Wells GA, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos, M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) (zuletzt aufgerufen 23.09.2018)
61. Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, Jonsson N, Olsson H (2000) Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer* 82(9):1593-1599
62. Westerdahl J, Olsson H, Masback A, Ingvar C, Jonsson N, Brandt L, Jönsson PE, Möller T (1994) Use of sunbeds or sunlamps and malignant melanoma in southern Sweden. *Am J Epidemiol* 140(8):691-699
63. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC (2001) Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: A systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 12(1):69-82
64. Wirtz M, Ulrich R (2010) Bivariate deskriptive Statistik. In: Holling H, Schmitz B (2010) *Handbuch Statistik. Methoden und Evaluation*, Hogrefe, Göttingen et al., pp. 288-301

65. Young A.R., Potten C.S., Nikaido O, et al (1998), Human melanocytes and keratinocytes exposed to UVB or UVA in vivo show comparable levels of thymine dimers. J Invest Dermatol 111:936-940
66. Young A.R (2004) Tanning devices – Fast track to skin cancer? Pigment Cell Res 17(1):2-9
67. Yu S.-L., Lee S.-K. (2017) Ultraviolet radiation: DNA damage, repair and human disorders, Mol Cell Toxicol 13:21-28
68. Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, Frazier L, Hunter DJ, Han J (2012) Use of tanning beds and incidence of skin cancer. J Clin Oncol 30 (14):1588-15
69. [www.bfs.de/DE/themen/opt/einfuehrung/einfuehrung\\_node.html](http://www.bfs.de/DE/themen/opt/einfuehrung/einfuehrung_node.html) (letzter Aufruf: Dezember 20, 2018)
70. [www.who.int/uv/publications/en/Global/UVI.pdf](http://www.who.int/uv/publications/en/Global/UVI.pdf) (letzter Aufruf: Dezember 23, 2018)
71. [www.bfs.de/DE/themen/opt/einfuehrung/einfuehrung\\_node.html](http://www.bfs.de/DE/themen/opt/einfuehrung/einfuehrung_node.html) , (letzter Aufruf : August 31, 2018)
72. [http://www.gesetze-im-internet.de/uvsv/\\_3.html](http://www.gesetze-im-internet.de/uvsv/_3.html) (letzter Aufruf: September 20, 2018)
73. <http://www.who.int/uv/publications/sunbedpubl/en/> (letzter Aufruf: September 20,2018)
74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
75. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.doc](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.doc)
76. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> (letzter Aufruf: Dezember 12,2018)
77. [www.metafor-project.org/doku.php](http://www.metafor-project.org/doku.php)
78. [http://www.gesetze-im-internet.de/uvsv/\\_3.html](http://www.gesetze-im-internet.de/uvsv/_3.html) (letzter Aufruf: Dezember 10, 2018)
79. <https://www.cancer.org.au> (letzter Aufruf: September 20,2018)

80. [www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/solarien/anwendung/anwendung\\_node.html](http://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/solarien/anwendung/anwendung_node.html) (letzter Aufruf: Dezember 23,2018)

Eigene Publikation:

Burgard B, Schöpe J, Holzschuh I, Schiekofer C, Reichrath S, Wagenpfeil S, Pilz S, Ordoñez-Mena, J, März W, Vogt T, Reichrath J (2018) Solarium use and risk for malignant melenoma: Metaanalysis and evidence medicine-based systematic review. Anticancer Res 38(2):1187-1199



## 7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich auf dem Weg zum Abschluss dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med Jörg Reichrath für die Überlassung des Themas. Er stand mir zu jedem Zeitpunkt für Hilfe, Fragestellungen, Anregungen und konstruktive Kritik offen und unterstützend zur Seite. Herzlichen Dank für die gute Betreuung und die stets motivierenden Worte.

Ich möchte mich auch bei dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik in Homburg, insbesondere bei Herrn Jakob Schöpe bedanken. Vielen Dank für die Hilfe bei der Auswertung der statistischen Daten und bei allen offenen Fragen. Es war eine tolle Zusammenarbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie. Nicht nur während meines gesamten Studiums, sondern in allen Lebenslagen standen Sie mir immer begleitend und unterstützend zur Seite. Meinen Eltern und meiner Schwester danke ich für die stets aufmunternden Worte, die bedingungslose Geduld und den ungetrübten Optimismus. Vielen Dank, dass Ihr während des Studiums und der Promotionsphase immer für mich da ward und an mich geglaubt habt.

Ein Dank gilt auch all meinen Freunden, die mir ebenfalls immer eine große Stütze waren und auf die ich mich immer verlassen konnte.

Tag der Promotion:	14.01.2020
Dekan:	Prof. Dr. Michael D. Menger
Berichterstatter:	Prof. Dr. Jörg Reichrath Prof. Dr. Joachim Oertel